INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

Monográficos de psicología y neurociencias

3.er cuatrimestre 2017 · N.º 18 · 6,90 € · investigacionyciencia.es

CUADERNOS

Mente&Cerebro

Cartografiar el cerebro

Técnicas y megaproyectos para descifrar la complejidad cerebral

Conectoma
Métodos para analizar los circuitos neurales

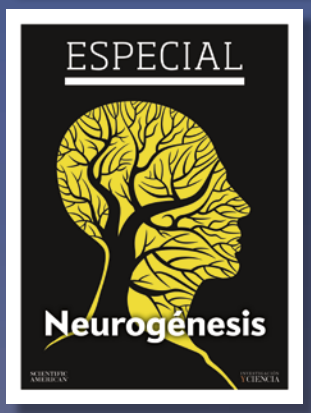
Atlas genético
Estudio de la expresión de los genes en el cerebro

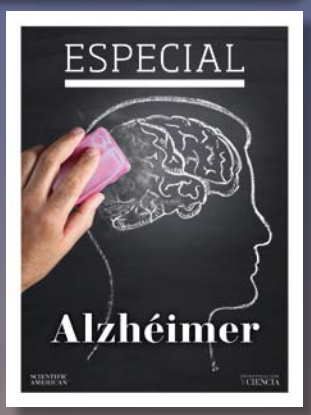
Diagnóstico precoz
¿Neuroimágenes para predecir trastornos mentales?

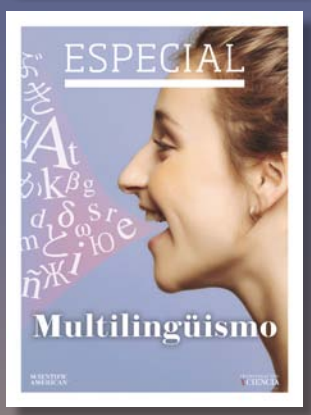
ESPECIAL

MONOGRÁFICOS DIGITALES

Descubre los monográficos digitales que reúnen nuestros mejores artículos (en pdf) sobre temas de actualidad







www.investigacionyciencia.es/revistas/especial

Prensa Científica, S.A.

Descubrir los enigmas del cerebro

Hace más de cien años, el anatomista Korbinian Brodmann y el matrimonio de científicos Vogt comenzaron a estudiar de manera sistemática la corteza cerebral. Empleaban para ello las técnicas de estudio de los tejidos y la microscopía. De su minucioso trabajo surgieron las primeras cartografías cerebrales.

Ahora, más de un siglo después, las técnicas de neuroimagen modernas, como la resonancia magnética funcional o la tomografía por emisión de positrones, permiten analizar la estructura fisiológica y funcional del cerebro de forma más detallada y en vivo. A su vez, estos avances han propiciado que surjan diversos proyectos internacionales, entre ellos el estadounidense BRAIN (acrónimo en inglés de Investigación del Cerebro mediante Neurotécnicas Avanzadas e Innovadoras) y el europeo Proyecto Cerebro Humano. Con ellos se busca alcanzar uno de los mayores retos científicos: descifrar el funcionamiento del cerebro humano.

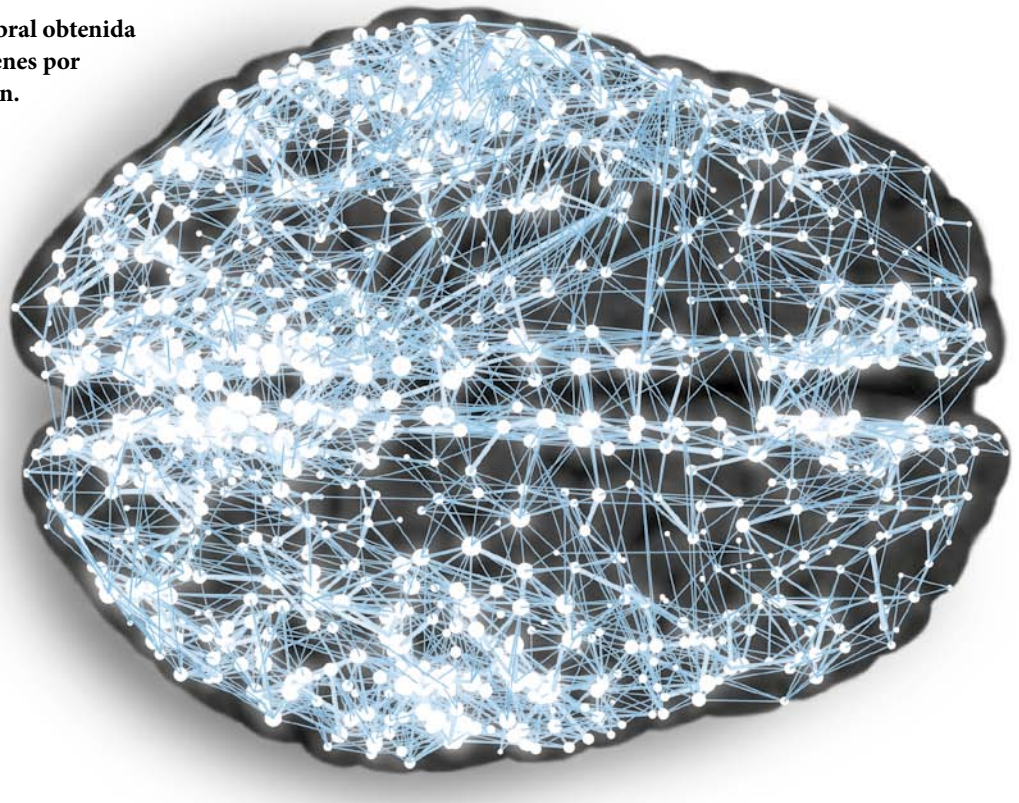
Esta nueva entrega de *Cuadernos de Mente y Cerebro* repasa, a través de catorce artículos publicados en las revistas *Investigación y Ciencia* y *Mente y Cerebro*, los avances técnicos y las iniciativas científicas puestas en marcha para lograr, algún día, una cartografía cerebral personalizada. Entre los expertos autores se encuentra el neurobiólogo Rafael Yuste, ideólogo del proyecto BRAIN [*véase* «El nuevo siglo del cerebro», Rafael Yuste y George M. Church, *pág. 18*].

El lector también hallará en estas páginas imágenes coloridas y espectaculares que reproducen redes neuronales y estructuras encefálicas, así como la genómica cerebral.

Con todo, estos progresos suscitan controversia. ¿Servirán las neuroimágenes para defender a los acusados ante los tribunales y eximirles de responsabilidades? ¿Permitirá la cartografía cerebral predecir los resultados académicos y la conducta de los hijos? Aunque también abren esperanzas en el ámbito clínico: quizás algún día se consigan mapas cerebrales personalizados que ayuden al diagnóstico precoz de las demencias y los trastornos mentales.

Cuando, en 1884, el psicólogo italiano Angelo Mosso desarrolló su «balanza de la circulación humana», poco debía fantasear con que en el siglo XXI las técnicas de neuroimagen se basarían en su mismo principio: existe una relación entre el flujo sanguíneo y la actividad cerebral. Pasen y lean.

—La redacción



Cartografía cerebral obtenida a partir de imágenes por tensor de difusión.

JEN CHRISTIANSEN. FUENTE: «MAPPING THE STRUCTURAL CORE OF HUMAN CEREBRAL CORTEX», P. HAGMANN ET AL. EN *PLOS BIOLOGY*, VOL. 6, N.º 7, 2008

EN ESTE NÚMERO

1 **Presentación**
Descubrir los enigmas del cerebro.
Por la redacción

Pasado y presente

Fisiología
4 La máquina que pesaba la actividad cerebral
Hace unos 130 años, el psicólogo Angelo Mosso desarrolló un aparato para medir el flujo sanguíneo en el cerebro. *Por Anna Gielas*

Áreas cerebrales
10 Brodmann y la cartografía cerebral
En 1909, Korbinian Brodmann finalizó el mapa que permitiría orientarse en la topografía del cerebro y pondría los fundamentos del análisis actual de la estructura y función cerebrales. *Por José María Valderas*

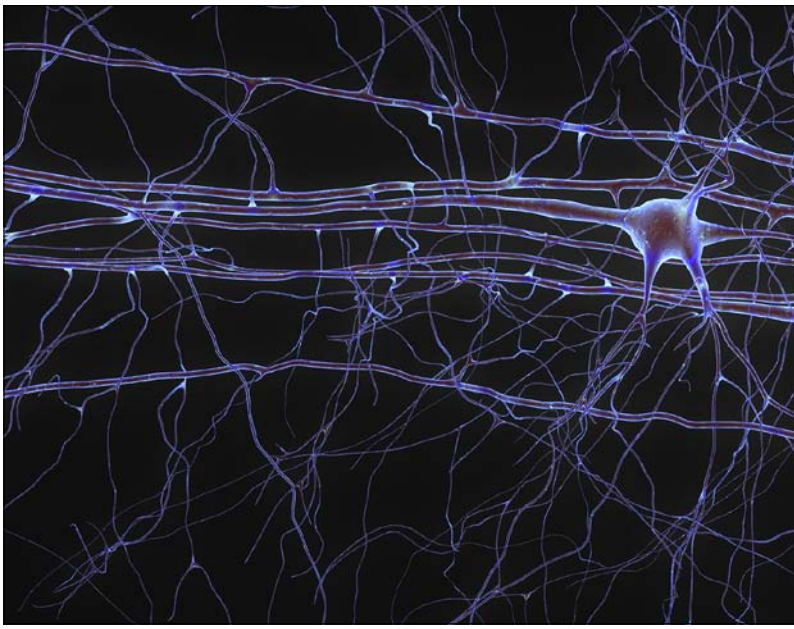
Conectoma
18 El nuevo siglo del cerebro
Las técnicas modernas de observación y control neural allanan el camino para conocer el modo en que el cerebro genera nuestros pensamientos y emociones. *Por Rafael Yuste y George M. Church*

Megaproyectos
26 Objetivo: descifrar el cerebro
Europa y Estados Unidos han previsto inversiones multimillonarias para averiguar cómo funciona nuestro órgano pensante. *Por Alison Abbott*

Técnicas

Neuroimágenes
32 Primeros planos
Las técnicas de neuroimagen ofrecen atractivas fotografías científicas. *Por Ann Chin y Sandra Upson*

Resonancia magnética
38 Cartografía cerebral en vivo
Los investigadores prevén trazar, mediante tomografía por resonancia magnética de alta densidad, mapas cerebrales detallados y personalizados de personas vivas. *Por Stefan Geyer y Robert Turner*



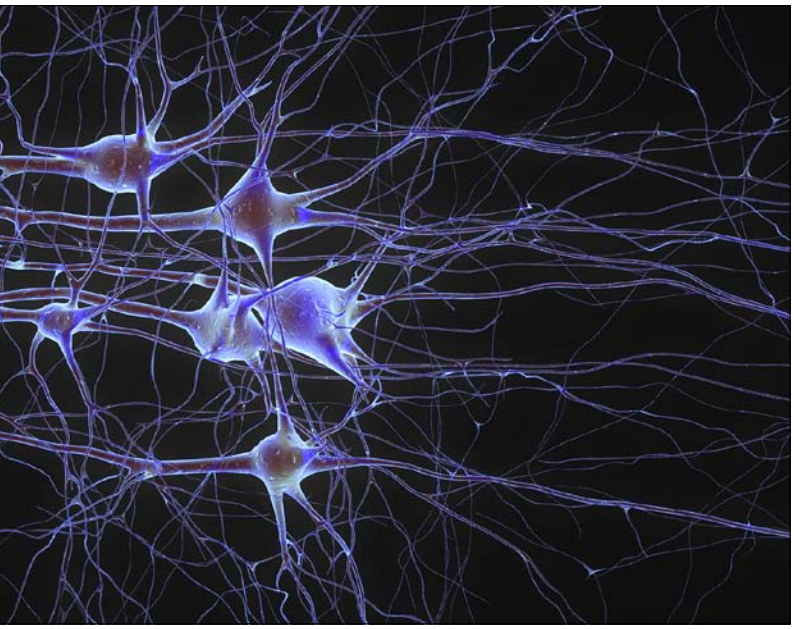
Tensor de difusión
44 Tras las vías nerviosas de la sustancia blanca
La imagen por tensor de difusión permite seguir el rastro de las moléculas de agua en el cerebro. Esta técnica descubre el curso de las fibras nerviosas que comunican diversas áreas cerebrales.
Por Rainer Goebel y Jan Zimmermann

Cerebroiridiscencia
52 Conexiones cerebrales polícromas
La técnica Brainbow arroja luz sobre la función y el desarrollo de los circuitos neuronales.
Por Diana Kwon y Liz Tormes

Atlas genético
58 Geografía genética del cerebro
Los primeros mapas sobre la actividad de los genes en nuestro cerebro ponen en entredicho la teoría actual sobre el funcionamiento de nuestra materia gris.
Por Ed Lein y Mike Hawrylycz

Usos y controversia

Diagnosis
66 Diagnóstico precoz con técnicas de neuroimagen
Investigan un programa informático que reconoce de forma automática la demencia a partir de neuroimágenes. *Por Stefan Klöppel*



PROYECTO BLUE BRAIN, EPFL

Escáner predictor

70 Neuroimágenes proféticas
Pretenden predecir el rendimiento y la conducta de los individuos a partir de la actividad de su cerebro. *Por Christian Wolf*

Cartografía individual

76 El cerebro, un órgano personal
No todos los cerebros trabajan igual: cada uno presenta sus propias características. La neurociencia orientada al individuo se halla cada vez más cerca de convertirse en una realidad. *Por Christian Wolf*

Neuroescepticismo

82 Una ciencia controvertida
Muchas personas ven las explicaciones de la neurociencia con escepticismo: la mente es algo más que el simple impulso de las neuronas. *Por Steve Ayan*

86 La neurointerdisciplinariedad: ¿realidad fecunda o publicidad engañosa?
Por Fernando Vidal

Criminología

90 Tomografías y resonancias cerebrales ante los tribunales
¿Permiten las imágenes cerebrales determinar la culpabilidad o la inocencia de una persona? *Por Scott T. Grafton, Walter P. Sinnott-Armstrong, Suzanne I. Gazzaniga y Michael S. Gazzaniga*

Colaboradores de este número

Asesoramiento y traducción:

Francesc Asensi: *La máquina que pesaba la actividad cerebral, Cartografía cerebral en vivo, Tras las vías nerviosas de la sustancia blanca, Conexiones cerebrales polícromas, Neuroimágenes proféticas*; Sara Arganda; *El nuevo siglo del cerebro, Geografía genética del cerebro*; Luis Bou: *Objetivo: descifrar el cerebro*; Núria Estapé: *Primeros planos*; Laura Carasusán e Ignacio Navascués: *El cerebro, un órgano personal*; Ignacio Navascués: *Diagnóstico precoz con técnicas de neuroimagen*; Noelia de la Torre: *Una ciencia controvertida*; Marián Beltrán: *Tomografías y resonancias cerebrales ante los tribunales*

Portada: Cortesía del Laboratorio de Neuroimagen y del Centro Martinos de Imágenes Biomédicas, Consorcio del Proyecto Conectoma Humano (www.humanconnectomeproject.org)

Mente y Cerebro

Directora general: Pilar Bronchal Garfella
Directora editorial: Laia Torres Casas
Ediciones: Yvonne Buchholz, Anna Ferran Cabeza, Ernesto Lozano Tellechea, Bruna Espar Gasset
Producción: M.ª Cruz Iglesias Capón, Albert Marín Garau
Secretaría: Purificación Mayoral Martínez
Administración: Victoria Andrés Laiglesia
Suscripciones: Concepción Orenes Delgado, Olga Blanco Romero

EDITA
Prensa Científica, S.A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344 Fax 934 145 413
e-mail precisa@investigacionyciencia.es
www.investigacionyciencia.es

Gehirn und Geist

Chefredakteur: Carsten Könneker (verantwortlich)
Artdirector: Karsten Kramarczik
Redaktionsleitung: Hartwig Hanser
Redaktion: Steve Ayan, Katja Gaschler, Anna von Hopffgarten, Andreas Jahn, Liesa Klotzbücher, Daniela Zeibig
Freie Mitarbeit: Joachim Retzbach
Schlussredaktion: Christina Meyberg, Sigrid Spies, Patrick Trappendreher; Katharina Werle
Bildredaktion: Alice Krüßmann, Anke Lingg, Gabriela Rabe
Geschäftsleitung: Markus Bossle, Thomas Bleck

DISTRIBUCIÓN
para España:
LOGISTA, S. A.
Pol. Ind. Polvoranca - Trigo, 39, edificio B
28914 Leganés (Madrid)
Teléfono 916 657 158
para los restantes países:
Prensa Científica, S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª - 08021 Barcelona

PUBLICIDAD
Prensa Científica S. A.
Tel. 934 143 344
publicidad@investigacionyciencia.es

SUSCRIPCIONES
Prensa Científica S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344
Fax 934 145 413
www.investigacionyciencia.es

Copyright © 2017 Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, D-69126 Heidelberg
Copyright © 2017 Prensa Científica S.A. Muntaner, 339 pral. 1.ª 08021 Barcelona (España)

Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista.

ISSN edición impresa: 2253-959X ISSN edición digital: 2385-569X
Dep. legal: B. 3021 – 2012

Imprime Rotocayfo (Impresia Ibérica)
Ctra. de Caldes, km 3 - 08130 Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)
Printed in Spain - Impreso en España

FISIOLOGÍA Hace unos 130 años, el psicólogo italiano Angelo Mosso desarrolló un aparato para medir el flujo sanguíneo durante la ejecución de una tarea mental. Las técnicas de neuroimagen actuales se apoyan en el principio básico de ese antiguo invento

La máquina que pesaba la actividad cerebral

ANNA GIELAS

El dispositivo aúlla. Las tablas de madera que conforman su base crujen de vez en cuando. Con razón: sobre ellas yace un hombre adulto. El aparato se asemeja a una balanza. Pero no lo es; al menos no una convencional.

En 1884, Angelo Mosso (1846-1910), investigador italiano pionero de la neurología moderna, construyó la «balanza de la circulación humana». Mosso, persona razonable y práctica, estaba convencido de que el aporte sanguíneo a la cabeza se hallaba íntimamente relacionado con la función cerebral. Su báscula serviría para demostrar la relación entre el flujo de sangre en el cerebro y el rendimiento cognitivo.

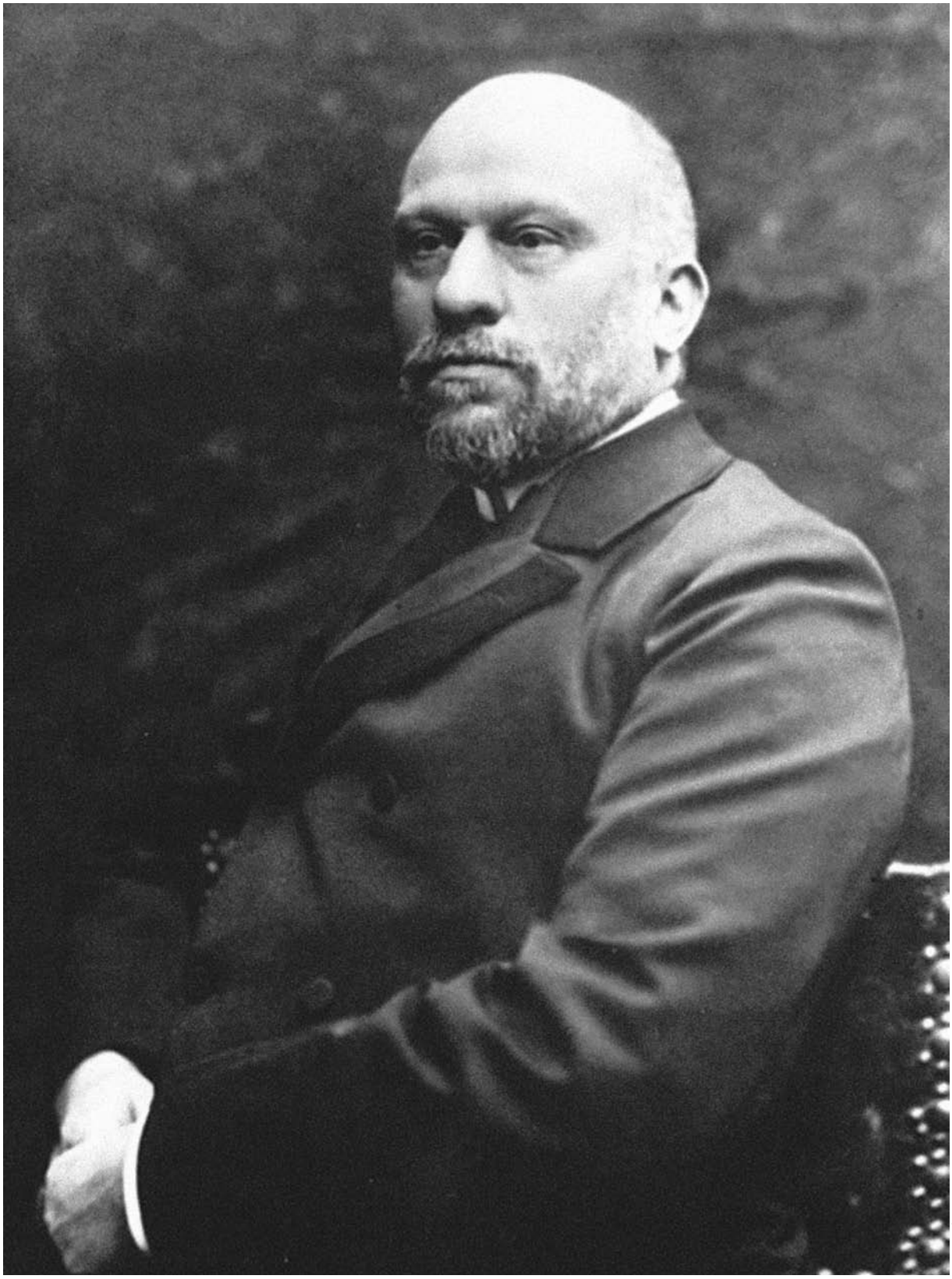
En su laboratorio de Turín, las personas se acostaban sobre el invento. Permanecían allí tumbadas, inmóviles, durante unos minutos hasta que la balanza se quedaba en equilibrio. Cuando el investigador pedía a los probandos que solucionaran mentalmente un cálculo matemático, la parte del dispositivo que ocupaba la cabeza de la persona acostada se deslizaba hacia abajo. Para proporcionar al cerebro suficientes oxígeno y energía durante el ejercicio cognitivo, el cuerpo bombeaba un aporte adicional de sangre. Esa cantidad mí-

En síntesis: Sutileza afortunada

1 El médico italiano Angelo Mosso (1846-1910) creó un ingenioso aparato de laboratorio que permitía medir fenómenos fisiológicos en las personas.

2 En 1884 construyó una balanza que demostraba el incremento del aporte sanguíneo en el cerebro durante una tarea mental.

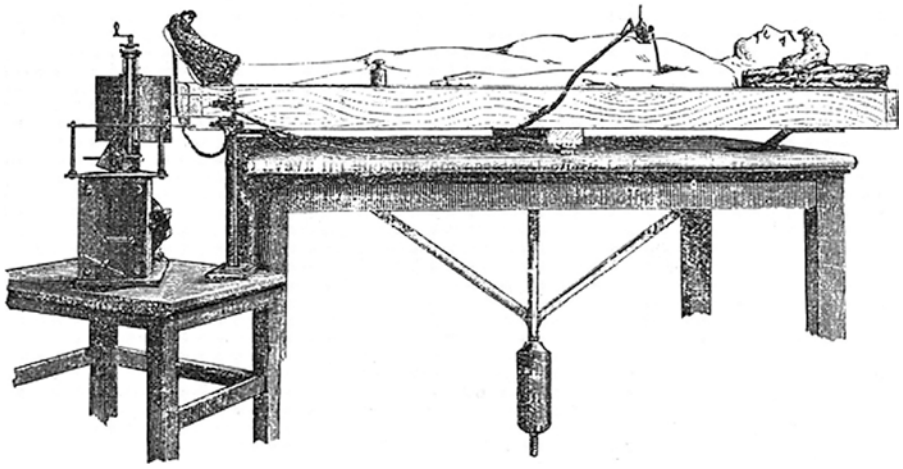
3 Las actuales técnicas de neuroimagen, tales como la tomografía funcional por resonancia magnética, se basan en el mismo principio sobre el que se asienta la «balanza de la circulación humana» de Mosso.



DOMINIO PÚBLICO

Angelo Mosso (1846-1910) procedía de una familia de artesanos. Se crió en Chieri, cerca de Turín. Después de sus estudios de medicina y unos años como asistente en diversos laboratorios europeos, en 1879 obtuvo la cátedra de fisiología de la Universidad de Turín, donde construyó sus dispositivos pioneros.

La «balanza de la circulación humana» de Angelo Mosso consistía en una báscula de brazos dotada de contrapesos sobre la que una persona yacía inmóvil. Cuando el sujeto llevaba a cabo un ejercicio intelectual (un cálculo mental), se incrementaba el flujo sanguíneo en su cerebro y la balanza basculaba hacia el extremo de la cabeza. Mosso medía las diferencias de peso en gramos. Sin embargo, no podía calcular el volumen de sangre que se redistribuía por el cuerpo.



DE: *APPLICAZIONE DELLA BILANCIA ALLO STUDIO DELLA CIRCOLAZIONE SANGUIGNA NELL'UOMO*. A. MOSSO. ATTI DELLA REALE ACCADEMIA DEI LINCEI, PAGS. 531-543, 1884

nima de flujo extra parecía suficiente para que la balanza se desequilibrara.

Todos los experimentos actuales con técnicas de neuroimagen se basan en la idea principal de Mosso: las diversas actividades mentales (pensar y percibir, entre otras) se hallan relacionadas con el suministro de sangre al cerebro. Hoy en día, los neurólogos se sirven de la tomografía funcional por resonancia magnética para medir la irrigación sanguínea de las distintas regiones cerebrales y relacionarla con actividades psíquicas concretas.

En su época, los registros gráficos de Mosso despertaron entusiasmo entre la población: pronto se podrían descifrar los misterios de la psique mediante investigaciones fisiológicas. En 1908, se le propuso como candidato para el premio Nobel de medicina.

Mosso procedía de una familia humilde. Hijo de madre costurera y padre carpintero, nació el 30 de mayo de 1846 en Chieri, una pequeña ciudad cercana a Turín. Desde pequeño ayudaba en la carpintería paterna. Ya de adulto, los conocimientos que había adquirido durante la práctica del oficio familiar le permitieron fabricar con sus propias manos numerosos aparatos para la exploración fisiológica. Pero, antes de ello, su madre se obstinó en que cursara estudios universitarios.

Para financiarse la carrera de medicina, Mosso combinó la formación académica con diversos trabajos, entre ellos, el de profesor particular. En 1870 obtuvo el doctorado por la Universidad de Turín con una investigación que versaba sobre el crecimiento de los huesos.

Sus viajes posteriores por toda Europa le llevaron a colaborar con los fisiólogos y los médicos más reconocidos del viejo continente. En el laboratorio de Carl Ludwig (1816-1895), en Leipzig, inició sus experimentos sobre lo que se convertiría en el caballo de batalla de sus cerca de 40 años de dedicación científica: la representación gráfica de fenómenos fisiológicos. De su experiencia científica en París obtuvo los conocimientos que le ayudarían en sus ensayos con la balanza. Aprendió cómo se podían tener en cuenta las oscilaciones básicas del volumen sanguíneo en el cerebro (causadas por la respiración, por ejemplo) durante la exploración de los pacientes.

Inquieto y curioso

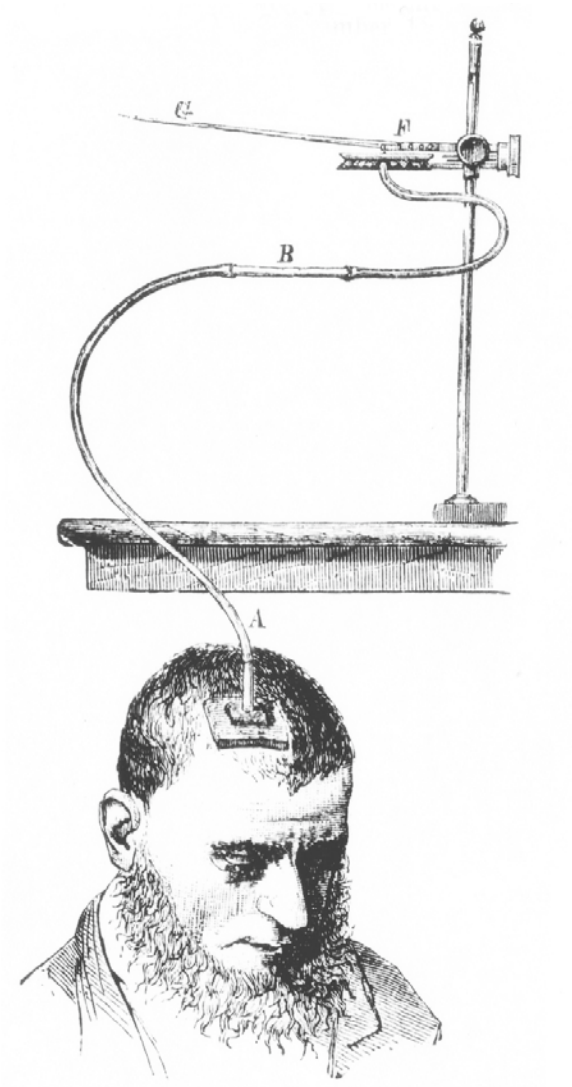
Regresó a Turín en 1875 con motivo de su nombramiento como profesor universitario. En Italia continuó con el estudio sobre el funcionamiento del sistema circulatorio. Cuatro años más tarde consiguió uno de sus objetivos: obtener la cátedra de fisiología de la universidad turinesa.

El por entonces inexperto profesor ejerció una influencia decisiva en la escuela italiana de fisiología experimental. Incluso adquirió fama más allá de las fronteras de su país. En torno al cambio de siglo, el laboratorio de Mosso atrajo a investigadores de todo el mundo. Entre ellos, Harvey Williams Cushing (1869-1939), médico estadounidense al que se considera padre de la neurocirugía. Cushing se interesó por los experimentos que el científico italiano llevaba a cabo en relación a la presión intracraneal. Los trabajos pioneros de Mosso sobre la enfermedad de altura le llevaron a convertirse en 1893 en uno de los primeros anatómicos en investigar los efectos de las grandes alturas en el cuerpo humano. Dos años más tarde fundó, en Monte Rosa, un macizo de los Alpes Peninos, una estación científica para investigar la climatología de alta montaña y la fisiología respiratoria.

Autor de más de 170 trabajos y algunos libros, Mosso ejerció de rector de la Universidad de Turín durante los años 1899 y 1900. En 1904 recibió la propuesta de convertirse en senador de su país, encargo que aceptó no tanto por su trayectoria profesional como por su talante inquieto y enérgico. Cuando, preocupados por su salud, los médicos le recomendaron que se jubilara y evitara

cualquier esfuerzo físico, Mosso, por el contrario, tomó el martillo y el cincel: dedicó sus últimos años de vida a la arqueología, afición que le apasionaba. Por esas fechas, participó en las excavaciones que se estaban efectuando en la isla de Creta y en el sur de Italia. El 24 de noviembre de 1910, poco antes de su muerte, fue nombrado miembro de la Academia de Ciencias de Berlín.

Junto a la máquina para pesar la circulación, Mosso ideó al menos doce aparatos de exploración más. Aplicaba los instrumentos en diferentes partes del cuerpo del sujeto, de manera que obtenía múltiples parámetros simultáneamente: el ritmo cardíaco, la respiración y el pulso. De este modo logró mejorar la calidad de las investigaciones fisiológicas.



ANGELO MOSSO / DOMINIO PÚBLICO

El paciente Michele Bertino permitió a Angelo Mosso desarrollar uno de sus instrumentos de medición. El investigador italiano construyó una pequeña cámara en torno a la herida que Bertino presentaba en el cráneo y que permitía ver su tejido cerebral. Una membrana conectaba la cámara con un mecanismo registrador. De esta forma, Mosso conocía al momento los cambios que presentaba la irrigación sanguínea en el cerebro del sujeto. No obstante, el «método de Mosso» solo podía utilizarse en un cráneo abierto.

Mediciones a cráneo abierto

Sin embargo, algunos de sus experimentos resultaban molestos y complicados. Durante su estancia en Leipzig diseñó un dispositivo para medir las variaciones del volumen sanguíneo en diversos órganos y distintas partes del cuerpo. Esta pletismografía se introdujo en los anales de la medicina bajo el nombre del «método de Mosso». Por entonces, la irrigación de sangre en el cerebro solo podía medirse en pacientes con una fractura abierta en el cráneo. Fue el caso del agricultor Michele Bertino, quien presentaba una brecha en el hueso frontal a causa de un ladrillo de tres kilos que le había caído en la cabeza. Mosso conoció al paciente en el hospital de Turín. Observó que la herida de tres centímetros de profundidad y crateriforme permitía ver su tejido cerebral. Si la circulación sanguínea en el cerebro del paciente aumentaba, la masa cerebral crecía; por el contrario, si la primera descendía, se reducía también la segunda.

Mosso construyó y fijó una cámara en la herida del cráneo de Bertino. La presión en esta pieza variaba según los desplazamientos que el tejido cerebral exhibía si el agricultor resolvía problemas matemáticos. «Se trata de la mejor demostración de que el aporte sanguíneo al cerebro aumenta de manera inmediata durante la actividad mental», afirmaría más tarde el filósofo estadounidense y fundador de la psicología moderna William James (1842-1910).

Sin embargo, Mosso se encontraba en un callejón sin salida en la búsqueda de instrumentos más adecuados para sus investigaciones. Hasta que se le ocurrió la solución salvadora. «Con el fin de simplificar los dispositivos que se emplean en la exploración del riego sanguíneo de los humanos, se me ocurrió la idea de colocar a la persona sobre la plataforma de pesaje de una balanza», explicaría. Este método aportaba una ventaja decisiva: el investigador ya no dependía de pacientes con una herida en la cabeza, pues el método podía funcionar en sujetos con el cráneo intacto.

Pidió a los participantes de su experimento que leyeran una página de periódico o de un libro de filosofía. Según su teoría, para la lectura de un pensamiento filosófico, el cerebro requería un aporte de sangre mayor. Si la báscula registraba una caída hacia la zona en la que descansaba la cabeza del probando, su hipótesis era cierta: el trabajo mental intenso provocaba un aumento del consumo energético.

En su investigación, el científico italiano permitió a algunos probandos que se durmieran mientras yacían sobre el dispositivo. Quería despertarles de repente con el fuerte sonido de una campana. Observó que, bajo esas circunstancias, la báscula se desequilibraba. Según inter-

LA AUTORA

Anna Gielas es periodista científica.

pretó, el aporte sanguíneo también aumentaba en el cerebro de las personas asustadas.

Unos 130 años más tarde, los neurólogos David Field y Laura Inman, de la Universidad de Reading, intentaron reconstruir la báscula de Mosso. Para ello se basaron en la descripción que William James dejó escrita en su obra más importante, *The principles of psychology*: «El participante yacía sobre una mesa refinadamente contrabalanceada de modo que no podía volcar ni hacia el extremo de los pies ni el de la cabeza en caso de que aumentase el peso en uno de los dos lados. En el momento en que el probando llevaba a cabo una actividad emocional o intelectual voluntaria, la zona de la cabeza se desplazaba hacia abajo como consecuencia de la redistribución de la sangre en el cuerpo del sujeto».

Reproducción problemática

Sin embargo, la reconstrucción resultó complicada. El dispositivo siempre se desequilibraba del mismo lado. Field e Inman añadieron un contrapeso y, con ayuda de un ordenador, intentaron compensar los cambios de aporte sanguíneo provocados por movimientos respiratorios y latidos cardíacos. El programa introducido en el ordenador corregía de forma automática los resultados de la medida. Los investigadores se cuestionan si el artífice del invento se percató de esos problemas y, de ser así, cómo los solucionó.

Aunque la balanza original de Mosso se conserva en el Archivo Científico y Tecnológico de la Universidad de Turín, se encuentra en un estado tan deteriorado que resulta imposible averiguar hasta qué punto pudo aportar datos exactos. La escasa información disponible sobre su construcción tampoco permitió a los investigadores británicos descubrir cómo solucionó los problemas técnicos.

En fecha reciente, un grupo dirigido por el neuropsicólogo Stefano Sandrone, de la Universidad San Rafael en Milán, ha hallado informes originales en un archivo turinés. La valoración que Mosso realizó de su propio protocolo de investigación permite confirmar que el fisiólogo identificó y solucionó el problema.

Describió minuciosamente cómo había construido la particular balanza; también ilustró todo el proceso mediante dibujos. Cualquiera debía poder reproducir su aparato y usarlo. Por ello, el mismo rigor que utilizó para documentar su invento lo dedicó para fabricarlo. Con cuidado registraba las oscilaciones que con frecuencia presentaba su instrumento de medición a causa de la respiración del probando. Según Sandrone, resulta notorio que Mosso considerara factores como la edad, el sexo e incluso la complexión de la persona como posibles causas de la variación en los valores obtenidos.

«Mosso fue un pionero en la exploración de la actividad cerebral. Tomó en cuenta los problemas con los que se enfrentan los neurólogos modernos», señala Sandrone. En las actuales exploraciones mediante técnicas de neuroimagen, los investigadores también deben reparar en la relación entre la señal y el ruido de fondo para garantizar la exactitud de sus estudios, entre otras cuestiones.

Sandrone y Field consideran incluso que la balanza de Mosso pudiera resultar útil para la neurociencia de hoy. Si bien la tomografía funcional mediante resonancia magnética permite conocer qué regiones cerebrales se hallan activas en un determinado momento, no proporciona ninguna información sobre los cambios en el volumen total de sangre del cerebro. La balanza de Mosso puede llenar este hueco, ya que permitiría descubrir cuál de entre dos tareas cognitivas requiere más actividad neuronal.

Field especula también con la posibilidad de demostrar diferencias en el aporte sanguíneo en uno u otro de los hemisferios cerebrales mediante el balanceo lateral de la báscula. De este modo, podrían resolverse algunas preguntas que continúan huérfanas de respuesta: ¿cuál de ambos hemisferios necesita mayor actividad neuronal para llevar a cabo una actividad cognitiva concreta?

El dispositivo de Mosso también podría ayudar en la investigación médica, por ejemplo, para valorar el efecto de un medicamento determinado sobre el aporte de sangre al cerebro. Todavía debe demostrarse la contribución que la «balanza de la circulación humana» puede prestar a la investigación neurológica actual. Mientras tanto, la idea de Mosso permanece intacta: existe una relación entre el flujo sanguíneo y la actividad neuronal. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 75

PARA SABER MÁS

Applicatione della bilancia allo studio della circolazione sanguigna dell'uomo. A. Mosso en *Atti della Lincei-Memorie della Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali XIX*, págs. 531-543, 1884.

Weighing brain activity with the balance: A contemporary replication of Angelo Mosso's historical experiment. D. T. Field y L. A. Inman en *Brain*, vol. 137, págs. 634-639, 2014.

Weighing brain activity with the balance: Angelo Mosso's original manunscripts come to light. S. Sandrone et al. en *Brain*, vol. 137, págs. 621-633, 2014.

EN NUESTRO ARCHIVO

Instantáneas de un cerebro activo. Alexander Grau, en *MyC* n.º 7, 2004.

Evolución de las imágenes cerebrales. Anna von Hopffgarten, en *MyC* n.º 55, 2012.

Suscríbete a Mente&Cerebro

Ventajas para los suscriptores:

- **Envío** puntual a domicilio
- **Ahorro** de hasta un **21 %** sobre el precio de portada
  ~~41,40 €~~ 35 € por un año (6 números)
  ~~82,80 €~~ 65 € por dos años (12 números)
- **Acceso gratuito** a la edición digital de los números incluidos en la suscripción (artículos en pdf)

... y recibe GRATIS un número de la colección CUADERNOS

www.investigacionyciencia.es/suscripciones

Teléfono: +34 934 143 344

ÁREAS CEREBRALES Tras un primer esbozo en 1903, Korbinian Brodmann finalizó seis años después el mapa que permitiría orientarse en la topografía del cerebro y pondría los fundamentos del análisis actual sobre la relación entre estructura y función cerebral. Todavía hoy constituye la lengua franca de la cartografía cortical

Brodmann y la cartografía cerebral

JOSÉ MARÍA VALDERAS

La neurociencia ha registrado un crecimiento notorio en los últimos decenios. Unos 10.000 laboratorios repartidos por todo el mundo se dedican a la investigación del cerebro desde distintas escalas espaciotemporales en una amplia diversidad de especies animales. Y más de 50.000 expertos se ocupan de aspectos dispares. También están en marcha grandes proyectos cartográficos: el Mapa de Actividad Cerebral, el proyecto Conectoma Humano, el proyecto Cerebro Humano y el Atlas Allen del cerebro [*véase* «Objetivo: descifrar el cerebro», por Alison Abbott; *en este mismo número*]. Todos esos avances no hubieran sido posibles sin el advenimiento de novedosas técnicas de neuroimagen no invasivas cuyo desarrollo a lo largo de los últimos treinta y tantos años ha traído una edad de oro de la cartografía cerebral. Pero la búsqueda de subdivisiones cartográficas y funcionales del cerebro, y en particular de la corteza cerebral, ya resultó espectacular en el primer cuarto del siglo XX.

Un médico alemán, Korbinian Brodmann (1868-1918), se hallaba al frente de ese esfuerzo pionero. Se proponía crear un mapa cerebral que fuera más allá de una mera herramienta para la localización; en última instancia, debía servir de base para una teoría comparada y orgá-

En síntesis: Parcelación anatómica vigente

1 El concepto de área cortical o campo cortical hunde su origen en los trabajos de citoarquitectura comparada, acometidos a comienzos del siglo XX.

2 Entre los anatomistas que sobresalieron en su cultivo destacaron Joseph Shaw Bolton, Oskar y Cécile Vogt, Alfred Walter Campbell y, sobre todo, Korbinian Brodmann.

3 Todavía se utiliza el mapa de Brodmann para localizar los datos que se obtienen a través de las técnicas de neuroimagen.

DOMINIO PÚBLICO

Korbinian Brodmann (1868-1918) se basó en la citoarquitectura para dividir el cerebro humano en 52 áreas. El neuroanatomista y psiquatra alemán inició la elaboración de la cartografía cerebral, un trabajo que los investigadores actuales continúan.

nica de la corteza cerebral fundada en las condiciones anatómicas. Hubo, con todo, notables precedentes.

En 1664 se publicaban en el libro *Cerebri Anatome*, del médico Thomas Willis, las ilustraciones de Christopher Wren (1632-1723), quien se sirvió de una técnica ingeniosa de conservación de tejido y vasos cerebrales para plasmar con nitidez la disposición espacial de los rasgos principales de la anatomía del cerebro. Años más tarde, en 1786, el anatomista y médico francés Felix Vicq d'Azyr (1748-1794) describió las circunvoluciones cerebrales, reseñando las diferencias morfológicas en otros animales. François Magendie (1783-1855), médico que fundara el primer laboratorio fisiológico en Francia, había abundado en el mismo sentido. En los años veinte del siglo XIX se acometieron los primeros esfuerzos por poner en correlación la anatomía cerebral con las funciones del cerebro a través de los déficits neurológicos observados en pacientes. A ello contribuyó la obra de Franz Gall, Jean-Baptiste Bouillaud, Robert Todd, Luigi Rolando y otros muchos científicos de la medicina de aquella época. Louis Pierre Gratiolet y François Leuret, neuroanatomistas, cartografiaron los pliegues y fisuras de la corteza cerebral y pusieron nombre a los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital. Sin embargo, el gran paso adelante se dio con los ya clásicos descubrimientos de Paul Broca (1824-1880) y Carl Wernicke (1848-1905), junto con Ludwig Lichtheim (1845-1928).

Los tres científicos identificaron, por separado, regiones relacionadas con el lenguaje en la corteza cerebral y propusieron una teoría cognitiva subyacente. Demostraron que las lesiones de regiones circunscritas del cerebro eran responsables de la pérdida de diferentes funciones del lenguaje, entre ellas, la producción del habla o la comprensión en pacientes afásicos [*véase* «Afasia de Wernicke», por Patrick Verstichel; MENTE Y CEREBRO n.º 15, 2005].

La emergencia de la neurofisiología condujo a controversias entre los científicos que abogaban por una interpretación holista de la corteza y los que defendían el paradigma de la localización. Mientras que los primeros subrayaban el papel de la corteza cerebral entera para la ejecución de cualquier función cerebral, los segundos se mostraban convencidos de que las funciones se localizaban en áreas corticales circunscritas.

Mediada la centuria, Rudolf Berlin, discípulo del médico, neurólogo, psiquiatra y neuroanatomista alemán Theodor Meynert (1833-1892), analizó la estructura citoarquitectónica de la corteza cerebral. En 1858 propuso las seis capas de la corteza cerebral humana basándose en la forma y el tamaño celular. Diez años después, Meynert publicaba sus propios trabajos sobre diferencias arquitectónicas en el interior de la corteza. El científico ucraniano Vladimir Betz detectó en 1874 las neuronas piramidales gigantes de la corteza motora primaria (células grandes de Betz). En 1909 aparecía el mapa de Brodmann.

Una formación intensa

Korbinian Brodmann nació el 17 de noviembre de 1868 en Liggersdorf, la actual Hohenfels. Allí estudió las primeras letras. A los 12 años comenzó la educación secundaria, primero en Überlingen, luego en Sigmaringen y, por fin, en Constanza, donde superó el examen de madurez en verano de 1889. En el otoño inmediato inició la carrera de medicina, que cursó en las universidades de Múnich, Wurzburgo, Berlín y Friburgo. En febrero de 1895 recibió la *aprobación*, grado académico que le facultó para ejercer la medicina en Alemania. Su primera intención era ponerse a trabajar en la Selva Negra; no obstante, decidió especializarse y estudiar psiquiatría en las universidades de Lausana y Múnich. Conoció al físico y neurólogo Oskar Vogt (1870-1959) en el verano de 1896. Durante su estancia en Múnich se incorporó al servicio de psiquiatría de la Clínica Pediátrica Universitaria y de la Policlínica, bajo la dirección de Hubert von Grashey. Según se le describe, por entonces era una persona esforzada y tenaz, reservada, que se refugiaba en la timidez, aunque podía estallar de ira.

Pasó el verano de 1896 recuperándose de una difteria y colaborando en la Clínica Neurobiológica privada de Alexandersbad en las montañas Fichtel, dirigida por Vogt, quien admiró la capacidad de observación de Brodmann y la diligencia en ampliar sus conocimientos. Cada vez más atraído por la investigación, Brodmann estudió patología en la Universidad de Leipzig. Recibió el doctorado en 1898 con una tesis sobre esclerosis ependimaria crónica. Empezó a trabajar con Otto Binswanger (1852-1929), psiquiatra y neurólogo descendiente de una famosa familia de médicos, en la Clínica Psiquiátrica Universitaria de Jena. En 1900, se trasladó a Fráncfort, contratado por el Asilo Mental Municipal. Durante su breve estancia en esa ciudad, hasta agosto de 1901, conoció a Alois Alzheimer (1864-1915), una relación que resultó determinante para que Brodmann se aplicara al estudio de los fundamentos neuroanatómicos de la neurología y la psiquiatría.

También contó con la influencia decisiva del patólogo Karl Weigert, del médico y neuropatólogo Franz Nissl y de Ludwig Edinberg, quien había identificado el núcleo parasimpático oculomotor. En un contexto más amplio, el fisiólogo y neurólgo británico Victor Horsley desarrolló, en 1899, un mapa somatotópico de la corteza motora primaria del mono a partir de un marco estereotáxico y electrodos aciculares.

Mientras tanto, Vogt ponía en Berlín los cimientos de su instituto de investigación multidisciplinar sobre el cerebro, con secciones de neuroanatomía, neurohistología, neurofisiología, neuroquímica y genética. Recordando las cualidades de Brodmann para el trabajo de microscopio, le invitó a unirse a él y a su esposa Cécile Vogt en la ciudad berlinesa para dedicarse al estudio de la arquitectura cortical del cerebro.

Con el fin de desarrollar un metódico estudio comparado de las células de la corteza cerebral, es decir, un análisis topográfico basado solo en su estructura celular, Brodmann recurrió a las nuevas técnicas de tinción histológica desarrolladas por Weigert y Nissl. El primero acababa de crear métodos de tinción para células de la glía que más tarde ayudaron al segundo en sus estudios neurohistológicos. En el Instituto Neurobiológico de Berlín, Brodmann comenzó a editar la revista *Journal für Psychologie und Neurologie*, publicación que cambió más tarde de nombre pasando a llamarse *Journal für Hirnforschung* (desde 1994, la cabecera se conoce como *Journal of Brain Research*).

Brodmann se sintió fascinado por la pretensión de Cécile y Oskar Vogt de parcelar la corteza cerebral en unidades funcionales y microestructurales. Los fines y el alcance de la citoarquitectura son los mismos que los de la mieloarquitectura: la parcelación. Sin embargo, la primera subdisciplina de la anatomía se centra, como indica su nombre, en la forma y disposición de los cuerpos celulares neuronales de la corteza, no sobre las fibras mielinizadas. La pareja Vogt investigó en mieloarquitectura, campo basado en la parcelación y estratificación de las fibras nerviosas, lo que completaba el trabajo de Brodmann. Tanto la citoarquitectura como la mieloarquitectura se fundamentan en el reconocimiento de que las regiones de la corteza cerebral presentan diferencias identificables en la estratificación de células y fibras y en la densidad de empaquetamiento. La arquitectura nos revela los límites entre áreas. La organización espacial de esas fibras a lo largo de la corteza no es homogénea; las disimilitudes locales en espesor y compactación de las capas de fibras, así como la longitud e intensidad de los haces radiales, posibilita reconocer regiones con una mieloarquitectura distinta.

En abril de 1903, Brodmann, junto con Cécile y Oskar Vogt, participó en la conferencia anual de la Sociedad Psiquiátrica Alemana en Jena. Cada uno aportó sus resultados en citoarquitectura cortical. Brodmann describió la estructura citoarquitectónica de las circunvoluciones y los límites entre ellas. Y estableció una inextricable vinculación entre anatomía y localización funcional.

Dos años después, en 1905, apareció el trabajo magistral del neurólogo australiano Alfred Walter Campbell (1868-1937) titulado *Histological studies on the localisation of cerebral function.* Era la primera obra destacada sobre citoarquitectura. Sus páginas cartografiaban la corteza de acuerdo con las funciones. Para crear sus mapas, Campbell empleó las pruebas clínicas de resultados obtenidos en experimentos fisiológicos y análisis anatómicos. Describió 17 áreas corticales, definidas por su función, a saber, visión, sensación y olfacción. Pero la división del cerebro del primate no alcanzó la finura que ofrecería Brodmann.

Vergleichende Lokalisationslehre
der Großhirnrinde
in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund
des Zellenbaues
Von
Dr. K. Brodmann
Leipzig
Verlag von Johann Ambrosius Barth
1909

En 1909 se publicó la obra maestra de Brodmann, *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. En 1925 apareció una segunda edición, la cual su autor no llegó a ver nunca: falleció en 1918.

El nacimiento de un clásico

Otros estudios sobre determinadas áreas corticales se habían venido realizando hasta entonces. El psiquiatra británico Joseph Shaw Bolton (1867-1946) publicó en 1900 una ponencia sobre la localización histológica exacta del área visual en la corteza cerebral humana. También Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) se ocupó

Áreas de Brodmann (humanos y primates)	Nombre de la corteza
Áreas 3, 1, 2	Corteza somatosensorial primaria (aparecen en esta disposición)
Área 4	Corteza motora (irrigación arterial media)
Área 5	Corteza somatosensorial asociativa
Área 6	Corteza premotora y corteza motora suplementaria (área motora suplementaria)
Área 7	Corteza de asociación somatosensorial
Área 8	Campos oculares frontales
Área 9	Corteza dorsolateral prefrontal
Área 10	Corteza prefrontal anterior
Área 11	Área orbitofrontal (circunvolución orbitaria y recta más parte de la porción rostral del giro frontal superior)
Área 12	Área orbitofrontal (entre circunvolución frontal interna y surco calloso-marginal)
Áreas 13, 14	Corteza insular
Área 15	Lóbulo temporal anterior
Área 16	Corteza insular
Área 17	Corteza visual primaria (V1)
Área 18	Corteza visual secundaria (V2)
Área 19	Corteza visual asociativa (V3, V4, V5)
Área 20	Circunvolución temporal inferior
Área 21	Circunvolución temporal media (corteza de asociación auditiva primaria)
Área 22	Circunvolución temporal superior (corteza de asociación auditiva secundaria, en relación con área de Wernicke)
Áreas 23-26	Sistema lunulico
Área 23	Corteza ventral posterior del cíngulo
Área 24	Corteza ventral anterior del cíngulo
Área 25	Área subcallosa: subgenual
Área 26	Área ectoesplenial del cíngulo
Áreas 27, 28 y 34	Rinoncéfalo
Área 27	Corteza piriforme (olfativa primaria)
Área 28	Corteza entorrinal ventral (olfativa asociativa)
Área 29	Área retroesplenial del cíngulo
Área 30	Área subesplenial del cíngulo
Área 31	Área dorsoposterior del cíngulo
Área 32	Área dorsoanterior del cíngulo
Área 33	Parte de la corteza cingulada anterior
Área 34	Corteza entorrinal dorsal
Área 35	Corteza perirrinal (giro parahipocámpico)
Área 36	Corteza parahipocampal (giro parahipocámpico)
Área 37	Circunvolución occipitotemporal lateral
Área 38	Polo temporal (procesamiento semántico)
Áreas 22, 39 y 40	Área de Wernicke
Área 39	Circunvolución angular asociación heteromodal
Área 40	Circunvolución supramarginal heteromodal
Área 41	Corteza auditiva primaria
Área 42 y 22	Corteza auditiva asociativa
Área 43	Corteza gustativa primaria (inicio cisura de Rolando)
Áreas 44 y 45	Área de Broca
Área 44	Circunvolución opercular
Área 45	Circunvolución triangular
Área 46	Corteza prefrontal dorsolateral
Área 47	Circunvolución frontal inferior
Área 48	Circunvolución posrinoencefálica anterior
Área 49	Área parasubicular en un roedor
Área 52	Área parainsular (en la unión del lóbulo temporal y la ínsula)

de la localización de diferentes sentidos (visión, audición, etcétera), aunque Brodmann se mostró renuente a las explicaciones que daba el español.

Entre 1903 y 1908 dio a conocer en el *Journal für Psychologie und Neurologie* una serie de siete comunicaciones sobre citoarquitectura comparada de la corteza cerebral en mamíferos. El muestreo abarcaba 64 especies. Entendía la citoarquitectura como la localización de elementos histológicos distintos, de su estratificación y su parcelación en el cerebro adulto. En 1908 también difundió su sexto trabajo, el cual contenía el famoso mapa en el que organizaba las regiones histológicas de la corteza humana. Estas investigaciones constituyeron la base para la publicación, un año después, de su obra maestra: *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues* («Principios de localización comparada en la corteza cerebral a partir de la citoarquitectura»). Pero Brodmann no llegó a ver su segunda edición en 1925.

Hoy por hoy, el libro sigue guiando el estudio de la neurociencia cerebral. Se trata de un clásico de la neurología en el que su autor invirtió casi diez años. Se fundaba sobre criterios anatómicos. Sirviéndose de un microscopio ideado con ese fin, emprendió un trabajo sistemático de observaciones meticulosas de tejido cortical a partir del cerebro humano y de otras especies. El resultado fue el levantamiento de su mapa cortical humano. Aunque parece sencillo, el libro revela hasta qué punto se erige sobre un esfuerzo analítico inmenso: Brodmann dividió la corteza en múltiples áreas de acuerdo con el tipo celular y estructura laminar (*véase la tabla de la izquierda*).

Trayectoria científica complicada

Sin embargo, su vida científica en Berlín sufrió un contratiempo: la facultad de medicina rechazó su tesis de habilitación (paso previo a una plaza fija como profesor) sobre la corteza cerebral de los prosimios. Emil Kraepelin (1856-1926), considerado hoy padre de la psicología científica moderna, le había aconsejado que lo intentara, habida cuenta de que la habilitación le abriría las puertas de la universidad alemana y le garantizaría unos ingresos estables. Vogt dejó testimonio de su estado de ánimo: «Todo empeño por asegurarle un modesto medio de vida, aunque magro, había fracasado, principalmente debido a la falta de comprensión. La facultad de medicina de Berlín acarrea una culpa no pequeña sobre sus hombros».

En 1910, con la frustración del rechazo a cuestas, Brodmann viajó a Tubinga, donde trabajó con Robert Gaupp (1870-1953) en el laboratorio de anatomía del hospital universitario de neurología y psiquiatría. En su tiempo libre estableció su propio laboratorio de investigación sobre anatomía cerebral. Presentó en el congreso de anatomía celebrado en Múnich nuevos resultados que había obtenido de la localización comparada en el lóbulo frontal. Por esa época emprendió

su obra *Fisiología del cerebro.* En 1913 fue nombrado profesor asociado de la facultad de medicina de la Universidad de Tubinga.

Al estallar la Primera Guerra Mundial, Brodmann interrumpió las investigaciones para alistarse como voluntario en un hospital mental de Tubinga, donde permaneció hasta comienzos de 1916. En reconocimiento a esa dedicación, el rey de Wurtemberg le condecoró. Pero Brodmann seguía sin poder disfrutar de una plaza fija que le permitiera continuar con sus investigaciones. No lo consiguió hasta mayo de 1916, cuando Berthold Pfeiffer, director del Asilo Mental de Nietleben, en Halle, le ofreció el cargo de prosector de la clínica.

Desde la tranquilidad que le proporcionaba la seguridad de los ingresos, en 1917 se casó con Margarete Franke, quien trabajaba en el mismo hospital. A comienzos del año siguiente nació su hija Ilse. Un año después recibía la invitación para ocupar la cátedra de departamento de anatomía e histología topográfica en el Instituto de Investigaciones en Psiquiatría de Múnich, dirigido por Kraepelin. Cuando el horizonte parecía despejado, una sepsis a causa del tratamiento fallido de una infección que había contraído mientras efectuaba una autopsia, y que se complicó con una pneumonía, le provocó la muerte el 22 de agosto de 1918.

Sistema numérico para el cerebro

Había en su época tres corrientes cartográficas principales. Unos defendían localizar las funciones en elementos histológicos individualmente acotados. Otros sostenían que cada capa cortical iba asociada a una función específica. A un tercer grupo pertenecía Brodmann, que proponía un híbrido entre ambas tesis. En su opinión, las regiones del cerebro que contenían estructuras similares (en cuanto a estratificación y tipos de células) podían producir funciones específicas. Pero ni el tipo celular por sí solo determinaba la función ni cabía asignar funciones a capas concretas. Según escribía: «Las asociaciones de capas individuales con funciones específicas y expresiones similares que abundan sobre todo en las bibliografías psiquiátrica y neurológica carecen de base empírica».

EN BREVE: ÁREAS DE BRODMANN

Se trata de una región de la corteza cerebral definida en razón de su citoarquitectura. A través de su método neuroanatómico, Korbinian Brodmann analizó los aspectos ontogenéticos, patológicos, estructurales y funcionales del cerebro. La base de la localización del científico alemán consistió en la subdivisión de la corteza en áreas con una estructura celular y laminar. Para ello utilizó el por entonces novedoso método de tinción de Nissl. Estudió el cerebro de roedores, marsupiales, primates y humanos.

EL AUTOR

José María Valderas es doctor en filosofía y fundador de *Mente y Cerebro.*

Brodmann se proponía una cartografía cortical que trascendiera los mapas simplificados, los cuales se limitaban al lóbulo temporal, entre otras regiones. En cambio, deseaba especificar áreas como la corteza auditiva.

El mapa de Brodmann consiste en un dibujo de una visión lateral y una medial del cerebro humano esquemático. Pone de manifiesto la partición de la corteza cerebral en 43 áreas corticales, que pertenecen a 11 regiones. Cada una de esas áreas se caracteriza por una citoarquitectura peculiar. Según aclara el autor: «Solo se han tenido en cuenta aquellas diferenciaciones regionales de la estructura cortical que se manifiestan en la organización laminar de una sección o corte de circunvolución, en la situación, tamaño, densidad de empaquetamiento y distribución de las células, es decir, en las diferencias citoarquitectónicas. Las diferencias histológicas *stricto sensu*, es decir, los detalles de células individuales, aparición de fibrillas y sustancia tigroidea, así como los detalles de los núcleos celulares, etcétera, no se emplean en topografía».

El mapa reflejaba la estructura citoarquitectónica de las circunvoluciones y ponía de manifiesto la organización anatómica similar de la corteza en el hombre y en otros mamíferos. Avalaba la tesis de que la corteza constaba de seis capas. Sobre esa base asentó su sistema numérico para designar las áreas corticales, el cual desarrolló en la obra *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde* («Teoría de la localización comparativa de la corteza cerebral»). El fundamento de la localización cortical de Brodmann reside en la subdivisión en áreas con estructura celular y laminar semejantes. Comparó la localización en la corteza humana con la misma en primates, roedores y marsupiales. Investigó sobre 64 especies de mamífero. No fue un camino de rosas: «De entrada, y de importancia capital, carecemos de unos criterios claros de reconocimiento de elementos celulares anatómicamente equivalentes [...] Se ha hablado en alguna ocasión de células sensoriales localizadas en regiones particulares o de células sensoriales especiales. Las personas han inventado células acústicas u ópticas, e incluso una célula de la memoria; tampoco nos hemos librado de una célula psíquica fantasmagórica».

Brodmann identificó en los humanos 47 regiones a escala histológica, a las que llamó «áreas», mediante la aplicación de las técnicas de tinción reseñadas. En los primates distinguió 52 regiones. Designó a cada área cortical de su mapa humano un número, del 1 al 52, pero las áreas con los números 12-16 y 48-51 no aparecían en el mapa. Brodmann explicaba esos vacíos con el argu-

mento de que ciertas áreas no se podían identificar en la corteza humana, pero se encontraban bien desarrolladas en el cerebro de otros mamíferos. Ello destacaba sobre todo en el caso de las cortezas olfatoria, límbica e insular. El mapa de Brodmann de la corteza humana despliega 43 áreas citoarquitectónicas, mientras que la de los monos y los grandes simios presenta, en ambos casos, un total de 30 áreas. La corteza insular en los monos del Viejo Mundo (*Cercopithecus*, entre otros) se reparte en las áreas 14-16, en las áreas 13-16 en los prosimios (*Lemuridae*, entre ellos). Brodmann no pudo hallar las respectivas áreas homólogas en el cerebro humano.

Algunas de estas áreas se hallan subdivididas: la 23, por ejemplo, se divide en 23a y 23b. El hecho de que exista el mismo número de áreas en diferentes especies no significa que sean, a escala estructural, homólogas. Muchas de sus áreas terminarían asociándose a diversas funciones nerviosas tales como la audición (áreas 41 y 42) y la visión (áreas 17 y 18). El área 44 y la 45 se superponen con el área de Broca para el lenguaje.

Brodmann aportó una aproximación neuroanatómica comparada y revisó aspectos ontogenéticos y patológicos, amén de correlaciones estructurales-funcionales. Dio por válido que el polimorfismo de las células y la conectividad entre células y áreas eran más complejos en el cerebro humano que en el de los monos y los grandes simios. Especuló, asimismo, sobre las diferencias citoarquitectónicas entre razas humanas, servidumbre de los prejuicios ideológicos de su época.

Se hallaba convencido de que cada área citoarquitectónica constituía un órgano que cumplía una función determinada. Esa hipótesis no podía contrastarse de manera rigurosa en su tiempo, salvo para algunas áreas denominadas *primarias* (entre estas, la corteza visual primaria, que recibe proyecciones de la retina a través del cuerpo geniculado lateral y genera una representación neuronal del campo visual).

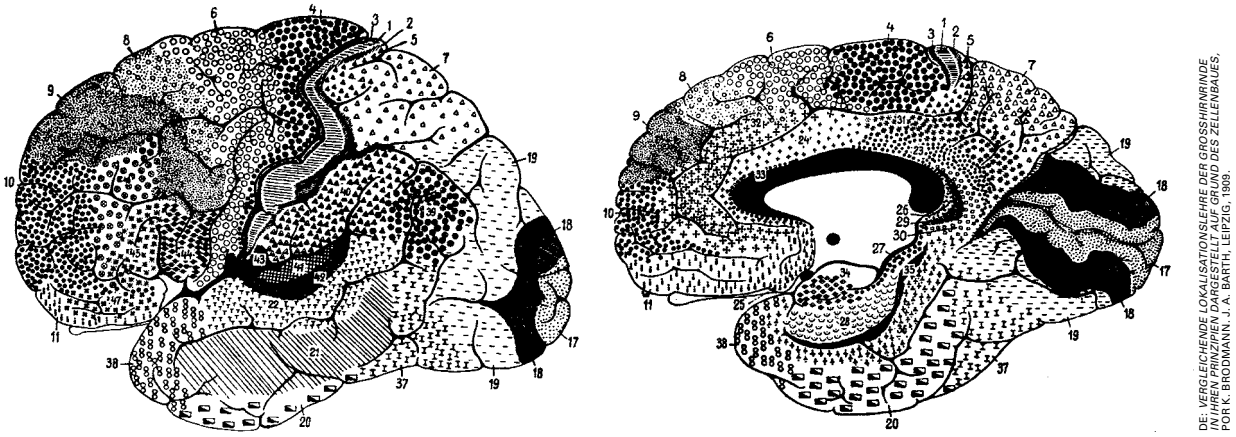
Integró ideas evolutivas —se sentía deudo de Darwin— y análisis histológicos de la corteza con localización funcional. De ello resultó la distinción filogenética entre la corteza cerebral antigua (paleocortical, arqueocortical) y la más reciente (neocortical). Las áreas paleocorticales y arqueocorticales (la alocorteza) diferían de la estructura canónica en seis capas de la neocorteza (es decir, la isocorteza histológicamente definida) en presentar menos o más capas. La estructura microscópica y la clasificación cursan en paralelo con la distinción evolutiva entre las subdivisiones paleocorticales y neocorticales.

Basándose en ese concepto integrador (de la histología con la filogenia), Brodmann indicaba, a través de su sistema de numeración, homologías entre las áreas corticales de diferentes mamíferos. De manera implícita, demostraba que la parcelación arquitectónica de la corteza humana solo podía entenderse a través de la comparación entre cerebros de mamíferos distintos. Especuló, asimismo, sobre los aspectos antropológicos de sus hallazgos y criticó la generalización, realizada por el biólogo y defensor de la teoría de la evolución de Darwin, Thomas Henry Huxley (1825-1895) en su famoso libro *Pithecometra,* quien estableció que todas las diferencias entre los humanos y los grandes primates resultan menores que las desemejanzas entre los grandes primates y los monos.

Pese a la naturaleza estrictamente anatómica de su obra, Brodmann no despreció la función del cerebro; esperaba que un mapa de las funciones similar al suyo nos pondría en el camino del conocimiento de la funcionalidad en el cerebro. «Aunque mis estudios de localización se basan —escribió— en consideraciones puramente anatómicas y se concibieron en un inicio para resolver solo problemas anatómicos, desde el comienzo, mi objetivo último fue la elaboración de una teoría de la función y sus desviaciones patológicas.»

El legado de Brodmann

Los estudios mieloarquitectónicos de los Vogt llegaron a una parcelación de la neocorteza humana de 185 áreas mieloarquitectónicas, 70 frontales, 6 insulares, 30 parietales, 19 occipitales y 60 temporales. Durante la realización



DE: *VERGLEICHENDE LOKALISATIONSLEHRE DER GROSSHIRNRINDE IN IHREN PRINZIPIEN DARGESTELLT AUF GRUND DES ZELLENBAUES*, POR K. BRODMANN, J. A. BARTH, LEIPZIG, 1909.

Sobre estas líneas aparece la visión lateral y medial de la corteza cerebral que cartografió el metódico Korbinian Brodmann.

de su programa de investigación mieloarquitectónica, en el que participaron numerosos colaboradores, esta pareja de científicos desarrollaron de forma gradual un concepto general de la organización de la corteza cerebral. La esencia de ese concepto residía en que esa estructura se componía de campos (*Rindenfelder*) o unidades (*topische Einheiten*), que representan entidades estructurales fundamentales y entidades funcionales. Trabajaban con experimentos de estimulación cerebral en animales.

A imagen del mapa de Brodmann, en 1925, los psiquiatras y neurólogos Constantin von Economo (1876-1931) y Georg N. Koskinas (1885-1975) crearon una parcelación similar. Emplearon, sin embargo, una notación simbólica compleja: comprendía una capital romana (inicial del lóbulo en cuestión), una capital caligráfica (secuencia de un giro del interior del lóbulo) y una indicación latina o griega (para los rasgos microscópicos). En *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen* pergeñaron un atlas de citoarquitectura de la corteza humana donde definían 54 áreas fijas, 76 variables y 107 modificadas. Distribuían, de manera topográfica, las 107 modificaciones del siguiente modo: 35 frontales, 13 límbico-superiores, 6 insulares, 18 parietales, 7 occipitales, 14 temporales y 14 límbico-inferiores (o hipocampales). El texto y el atlas se consideran hoy un hito en la historia de la investigación morfológica del cerebro.

En 1934, el también neurólogo y psiquiatra Karl Kleist (1879-1960) mostró su rechazo a una parcelación cortical. Opinión que compartieron, en 1946, el psicólogo conductista Karl S. Lashley y el investigador George Clark en un extenso estudio de revisión sobre citoarquitectura cortical que publicó el *Journal of Comparative Neurology*. En cambio, Gerhardt von Bonin y Percival Bailey se reafirmaron, en 1951, en su adhesión a la parcelación de von Economo y Koskinas a través de su libro *The Isocortex of man*, al tiempo que criticaban a Brodmann y a los Vogt.

El atlas de S. A. Sarkissov, I. N. Filimonoff, F. P. Kononowa, I. S. Preobraschenskaja y L. A. Kukuew, publicado en Moscú en 1955, subdividió las áreas de Brodmann. En 1962, R. Hassler subrayó los paralelismos del atlas de Von Economo y Koskinas con las áreas de Brodmann, y no vio razón para sustituir los números de este por letras.

Aunque la obra de Brodmann se mantiene vigente, pues se funda en un número limitado de postulados y una profunda implicación con los datos, los estudios recientes acometidos en animales, sobre lesiones y técnicas de neuroimagen aplicadas al cerebro humano, sacan a la luz las deficiencias del mapa. Yerra incluso en algunas regiones del cerebro. Una tripartición de la corteza occipital (visual) sugerida por Brodmann se halla en abierto contraste con las varias docenas de áreas visuales de mapas recientes.

A lo largo de los últimos cincuenta años, la clasificación de las áreas visuales ha evolucionado mucho. A comienzos de 1960, la división en tres zonas según Brodmann (áreas 17, 18 y 19) todavía se aceptaba. A partir de 1968, desde los trabajos de los galardonados en 1981 con el premio Nobel en fisiología o medicina, David H. Hubel (1926-2013) y Torsten Nils Wiesel, se han reconocido muchas más áreas visuales y se han sustituido una clasificación con V (de visual) y una serie de cifras. Al estudiar con precisión V1, el análogo del área 17, se observó que esta no era homogénea. Las áreas V2, V3, V3A y V4 corresponden al área 18. El atlas estereotáxico de Jean Talairach (1911-2007) y Pierre Tournoux (*Coplanar stereotaxic atlas of human brain*), editado en 1988, constituye probablemente el caso más popular del resurgimiento del mapa de Brodmann en atlas estereotáxicos y una demostración de los problemas inherentes.

Con el paso de los años se han ido subdividiendo numerosas áreas de Brodmann, sin poner mayores objeciones a sus líneas generales. El arsenal de técnicas químicas y moleculares, así como las digitales aplicadas a la microscopía, nos facilitan un poder analítico del cerebro infinitamente más poderoso que el que pudieran lograr Brodmann y cuantos le siguieron. Avances recientes en los análisis por técnicas de neuroimagen nos han llevado a superar la parcelación subjetiva en las secciones histológicas. La investigación se centra ahora en la variabilidad entre sujetos, el registro de datos citoarquitectónicos en un espacio de referencia común, la inclusión de conectividad y aspectos moleculares y funcionales. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 69

PARA SABER MÁS

Zur feineren Histologie und Histopathologie der Grosshirnrinde mit besonderer Berücksichtigung der Dementia paralytica, Dementia senilis und Idiotie. M. Bielchowsky y K. Brodmann en *Journal für Psychologie und Neurologie*, vol. 5, págs. 173-199, 1905.

Beiträge zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde: dritte Mitteilung: Die Rindenfelder der niederen Affen. K. Brodmann en *Journal für Psychologie und Neurologie*, vol. 54, págs. 177-226. 1905.

Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. K. Brodmann. Barth, Leipzig, 1909. [Traducido al inglés por Laurence Garey en 1994: *Brodmann's localisation in the cerebral cortex*. Smith-Gordon, Londres, 1909.]

Leben und Werk des Gehirnanatomen Korbinian Brodmann (1868-1918). Markus Fix. Dissertation. Universidad de Tubinga. 1994.

Die Geschichte der genetisch orientierten Hirnforschung von Cécile und Oskar Vogt in der Zeit von 1895 bis ca. 1927. Helga Satzinger, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 1998.

EN NUESTRO ARCHIVO

Cartografía cerebral en vivo. Stefan Geyer y Robert Turner, *en este mismo número*.

PACKS TEMÁTICOS DIGITALES

Minicolecciones de monografías
sobre temas científicos clave

EL CEREBRO

27,60€
21,99€

- El cerebro, hoy
- El cerebro
- Las neuronas
- Neuroglia

LENGUAJE HUMANO

18,40€
14,99€

- El lenguaje humano
- Lenguaje y comunicación
- Multilingüismo

INTELIGENCIA Y COGNICIÓN

27,60€
21,99€

- Inteligencia viva
- La consciencia
- Orígenes de la mente humana
- En busca de la consciencia

PERCEPCIÓN

20,70€
15,99€

- Los cinco sentidos
- Ilusiones
- El mundo de los sentidos

Y descubre muchos otros packs temáticos digitales y en papel en:

www.investigacionyciencia.es/catalogo

Teléfono: 934 143 344 | administracion@investigacionyciencia.es

Prensa Científica, S.A.

CONECTOMA Las nuevas técnicas de observación y control neural allanan el camino para conocer el modo en que la máquina más compleja del mundo genera nuestros pensamientos y emociones

El nuevo siglo del cerebro

RAFAEL YUSTE Y GEORGE M. CHURCH

A pesar de llevar un siglo de intensas investigaciones, los neurocientíficos siguen sin conocer el funcionamiento del cerebro, el órgano de apenas 1,5 kilogramos que constituye la base de nuestra actividad consciente. Muchos han intentado abordar el problema estudiando el sistema nervioso de organismos más sencillos. De hecho, han pasado casi treinta años desde que se cartografiaran las conexiones de cada una de las 302 neuronas del parásito intestinal *Caernohabditis elegans*. Sin embargo, el mapa de los circuitos neurales no ayudó a entender cómo se originaban comportamientos tan básicos como la alimentación o la reproducción. Faltaban datos que permitieran relacionar la actividad de las neuronas con conductas específicas.

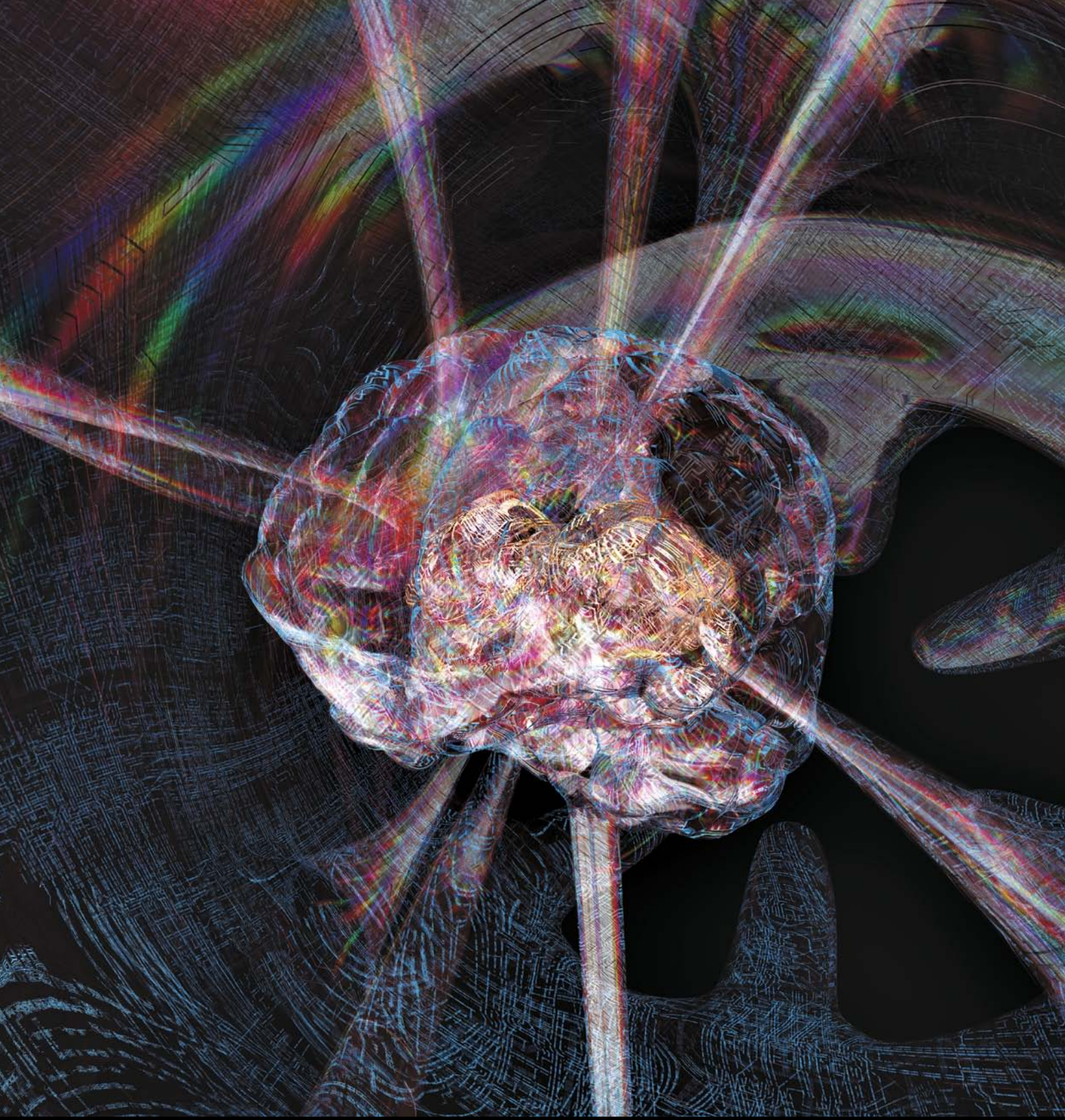
Establecer una relación entre la biología y el comportamiento humano reviste aún mayor dificultad. Los medios de comunicación informan a menudo sobre estudios que demuestran la activación de ciertas regiones cerebrales cuando nos sentimos rechazados o hablamos una lengua extranjera. Estas noticias pueden darnos la sensación de que la tecnología actual aporta datos fundamentales sobre el funcionamiento del cerebro, pero tal idea resulta engañosa.

Un ejemplo digno de mención de esta discordancia es un estudio ampliamente divulgado que identificó neuronas individuales que se activaban ante la visión del rostro de la actriz Jennifer Aniston [*véase* «El archivo de la memoria», por R. Quian Quiroga, I. Fried y C. Koch; Investigación y Ciencia, abril de 2013]. Dejando aparte el bombo y el platillo, el descubrimiento constituyó una suerte de señal en medio del desierto, aunque no aportaba indicación alguna sobre el significado de la transmisión. Todavía hoy se ignora el modo en que los pulsos de actividad eléctrica de neuronas aisladas permiten identificar el rostro de Aniston y relacionarlo con la serie de televisión *Friends*. Para que el cerebro reconozca a la actriz, tal vez deban activarse un gran grupo de células, que se comunicarían entre sí mediante un código neural todavía por descifrar.

El hallazgo ejemplifica también la encrucijada a la que ha llegado la neurociencia. Hoy en día tenemos medios para medir la actividad de neuronas individuales en humanos vivos. Pero para lograr avances importantes, el campo necesita nuevas técnicas que permitan monitorizar y también modificar la actividad eléctrica de miles e incluso millones de neuronas. Tales técnicas deben ayudar a descifrar lo que el pionero neuroanatomista Santiago Ramón y Cajal llamó «las junglas impenetrables en las que tantos exploradores se han perdido».

Los métodos avanzados permitirían, en principio, salvar la brecha de conocimiento entre el impulso nervioso y la cognición. En concreto, cómo se produce la percepción, la emoción, la toma de decisiones y, en último término, la consciencia en sí misma. Descifrar los patrones precisos de la actividad del cerebro ayudará a entender los fallos de los circuitos neurales en trastornos psiquiátricos y neurológicos como la esquizofrenia, el autismo, el alzhéimer o el párkinson.

La necesidad de nuevas estrategias para estudiar el cerebro ha comenzado a plantearse también fuera de los laboratorios. El Gobierno de Obama anunció en 2013 la



BRYAN CHRISTIE

En síntesis: Megaproyecto

1 El cerebro, y el modo en el que da lugar al pensamiento consciente, sigue representando uno de los grandes misterios de la ciencia.

2 Para poder entender mejor este órgano hacen falta nuevos instrumentos que analicen el funcionamiento de los circuitos neurales.

3 Tal análisis podría abordarse mediante técnicas que registren o controlen la actividad de los circuitos cerebrales.

4 El Gobierno de EE.UU. ha lanzado una iniciativa a gran escala para promover el desarrollo de estas técnicas.

puesta en marcha de la Iniciativa BRAIN (siglas inglesas de Investigación del Cerebro mediante Neurotécnicas Avanzadas e Innovadoras), el megaproyecto científico más visible del segundo mandato del presidente.

Con una financiación inicial de 100 millones de dólares en 2014 y de 200 millones en 2015, tiene como objeto desarrollar métodos para registrar las señales de un gran número de neuronas e incluso de regiones enteras del cerebro. La iniciativa se complementa con otros grandes proyectos neurocientíficos que se llevan a cabo fuera de Estados Unidos. El Proyecto Cerebro Humano, de diez años de duración y financiado por la Unión Europea con 1000 millones de euros, pretende desarrollar una simulación informática de todo el cerebro. También en China, Japón e Israel existen ambiciosos proyectos. El consenso global que promueve la inversión en neurociencia hace pensar en otras propuestas tecnológicas y científicas de posguerra que han hecho presión para convertirse en prioridades nacionales: la potencia nuclear, el armamento atómico, la exploración del espacio, los ordenadores, las energías alternativas y la secuenciación del genoma. Ha llegado el siglo del cerebro.

Propiedades emergentes

Averiguar el modo en que las neuronas elaboran el concepto de Jennifer Aniston (o cualquier otra noción sobre una experiencia subjetiva o percepciones del entorno) constituye hoy un obstáculo insalvable. Exige ir más allá del registro de una neurona para entender cómo esta interacciona con otras para dar lugar a un conjunto integrado más amplio, lo que los científicos llaman una propiedad emergente. La temperatura o la solidez de cualquier material, o el estado magnético de un metal, por ejemplo, emergen solo de las interacciones de una multitud de moléculas o átomos. De este modo, los átomos de carbono pueden unirse para crear la dureza de un diamante o la suavidad del grafito. Estas propiedades emergentes no dependen de los átomos individuales, sino del conjunto de interacciones entre ellos.

El cerebro probablemente presente también propiedades emergentes que no pueden conocerse a partir de la inspección de neuronas individuales o de una imagen de baja resolución de la actividad de un gran grupo de neuronas. La percepción de una flor o un recuerdo de la infancia solo pueden discernirse mediante la observación de las señales eléctricas transmitidas a lo largo de intrincadas cadenas de cientos o miles de neuronas. Aunque tales retos no resultan nuevos, aún no existen las herramientas para medir la actividad de los circuitos individuales que subyacen a la percepción o a un recuerdo, o que originan los comportamientos complejos y las funciones cognitivas.

Una manera de salir de este atolladero consiste en reconstruir un mapa de las conexiones anatómicas, o sinapsis, entre las neuronas (una labor denominada conectómica). El Proyecto Conectoma Humano, puesto en marcha hace poco en EE.UU., aportará un diagrama estructural del cableado del cerebro. Pero, igual que sucedió con el gusano, el mapa no es más que el comienzo. Por sí mismo, no podrá identificar las señales eléctricas cambiantes asociadas a los procesos cognitivos.

Para realizar ese tipo de análisis, necesitamos métodos novedosos que midan la actividad eléctrica y vayan más lejos que los actuales. Estos últimos solo aportan una foto precisa sobre el funcionamiento de pequeños grupos de neuronas, o bien brindan imágenes que barren áreas cerebrales más amplias pero sin la resolución necesaria para identificar circuitos neurales que se activan o desactivan. En la actualidad se llevan a cabo registros a pequeña escala mediante la inserción de electrodos muy finos en el cerebro de animales de laboratorio. Se examina la excitación de una sola neurona, el impulso eléctrico que se produce en ella al recibir señales químicas de otras células. Cuando una neurona se activa, se invierte el voltaje a lo largo de su membrana externa. Tal cambio abre el paso de los canales de membrana a los iones de sodio u otros cationes. El flujo de entrada produce a su vez un potencial de acción que viaja a través de la prolongación de la célula (el axón), lo que estimula el envío de señales químicas a otras neuronas y permite la propagación del impulso. Examinar una sola neurona puede equipararse a intentar seguir el argumento de una película de alta definición mientras se mira un único píxel, un propósito imposible. Además, se trata de una técnica agresiva que causa daño tisular cuando los electrodos penetran en el cerebro.

En el polo opuesto, los métodos que examinan la actividad conjunta de neuronas en todo el cerebro también presentan inconvenientes. En el conocido electroencefalograma (EEG), inventado por Hans Berger en los años veinte del siglo pasado, los electrodos se colocan sobre el cráneo y miden la actividad eléctrica combinada de más de 100.000 células nerviosas. El EEG registra oscilaciones de amplitud creciente y decreciente durante milisegundos, aunque no puede distinguir si una neurona en concreto se halla activa o no. La resonancia magnética funcional (RMf) mide la actividad del cerebro de manera no invasiva, pero lo hace con lentitud y con una pobre resolución espacial. Cada elemento de la imagen, o vóxel (píxel tridimensional), se compone de unas 80.000 neuronas. Además, la RMf no sigue la actividad neural de forma directa, sino que identifica tan solo cambios secundarios del flujo sanguíneo en los vóxeles.

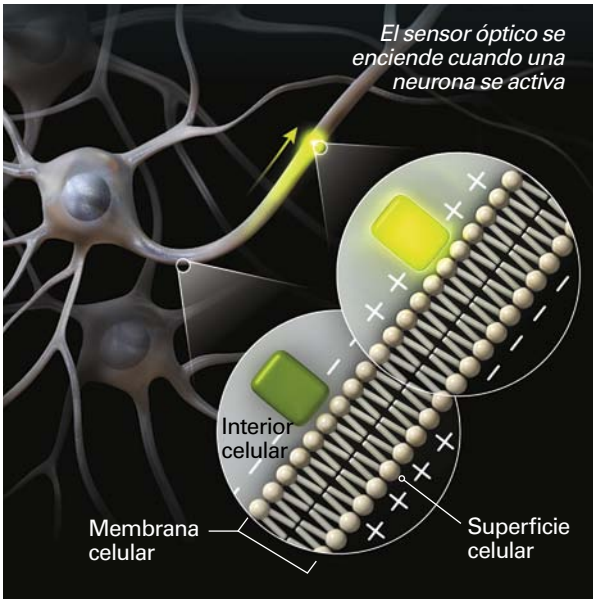
Para tener una idea de los patrones emergentes de la actividad cerebral hacen falta nuevos dispositivos que permitan analizar grupos de miles de neuronas. La nanotecnología, que trabaja con materiales a veces de menor tamaño que el de una molécula, puede ayudar a realizar registros a gran escala. Se han construido prototipos de matrices que incorporan más de 100.000 electrodos sobre una base de silicio; tales dispositivos permitirían medir la actividad eléctrica de decenas de miles de neuronas en

Escuchar el parloteo de millones de neuronas

Se necesitan medios más eficientes y menos agresivos para estudiar los circuitos nerviosos, en los que las señales eléctricas pasan de una neurona a la siguiente. Una serie de técnicas, algunas ya en uso y otras aún muy incipientes, permitirían registrar miles o incluso millones de células. Tales invenciones sustituirán a los lentos e imprecisos métodos que a menudo requieren el uso de sondas eléctricas invasivas.

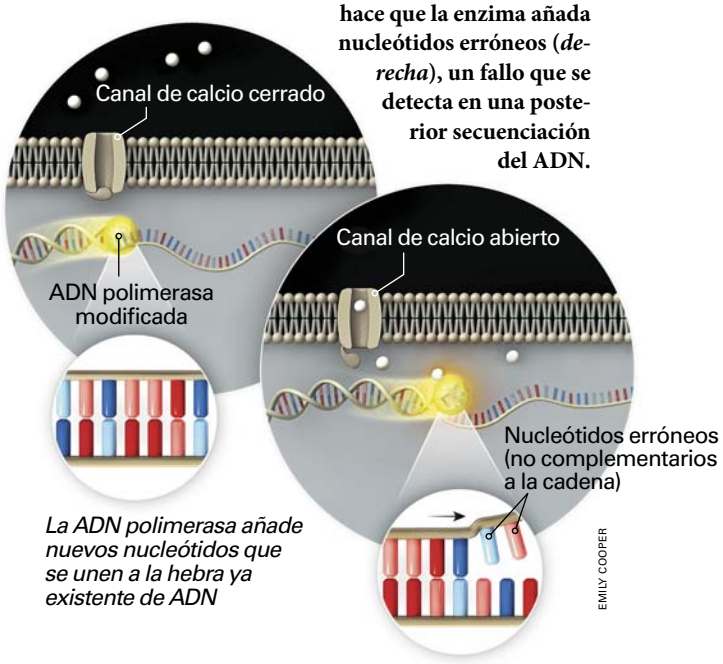
Imágenes del potencial

Se introduce un tinte en una neurona para determinar si la célula está activa. Este sensor emite luz fluorescente cuando el campo eléctrico a lo largo de la membrana celular invierte su carga en respuesta a una señal eléctrica que la atraviesa. Un detector (*no mostrado*) registra el suceso y podría monitorizar también la actividad de muchas otras neuronas, marcadas con el mismo tinte.



Teletipos de ADN

Una estrategia muy novedosa es el teletipo molecular. Cerca de la superficie interna de la célula se introduce una hebra sencilla de ADN con una secuencia conocida de letras, o nucleótidos. Una enzima, la ADN polimerasa, añade entonces nuevos nucleótidos para formar una molécula de doble cadena (*izquierda*). Cuando una neurona se excita, el flujo de entrada de iones de calcio a través de un canal de membrana recién abierto hace que la enzima añada nucleótidos erróneos (*derecha*), un fallo que se detecta en una posterior secuenciación del ADN.



la retina. Si se perfecciona la técnica, se podrán apilar las matrices en estructuras tridimensionales, reducir los electrodos para evitar el daño tisular y alargar las vías para llegar a zonas profundas de la corteza cerebral, la capa más externa del cerebro. Tales avances harían posible analizar miles de neuronas de un paciente e identificar a la vez las propiedades eléctricas de cada célula.

Los electrodos representan solo una de las maneras de estudiar la actividad de las neuronas. En los laboratorios se están empezando a emplear otros métodos no basados en sensores eléctricos. Los biólogos han tomado prestadas las técnicas desarrolladas por físicos, químicos y genetistas y están comenzando a visualizar neuronas vivas en animales despiertos que realizan sus actividades cotidianas.

Una muestra de lo que nos puede deparar el futuro la aportó el año pasado Misha Ahrens, del Instituto Médico Howard Hughes en Ashburg, Virginia, tras obtener imágenes microscópicas del cerebro de una larva de pez cebra. Se trata de uno de los organismos favoritos de los neurobiólogos porque es transparente durante la fase larvaria, lo que permite una inspección fácil de sus entrañas, incluido el cerebro. En el experimento, las neuronas del pez fueron modificadas genéticamente para que emitieran luz fluorescente cuando los iones de calcio entraran en una célula que se había activado. Un tipo novedoso de microscopio proyectaba una lámina de luz sobre todo el cerebro mientras una cámara tomaba cada segundo fotos de las neuronas que iban iluminándose.

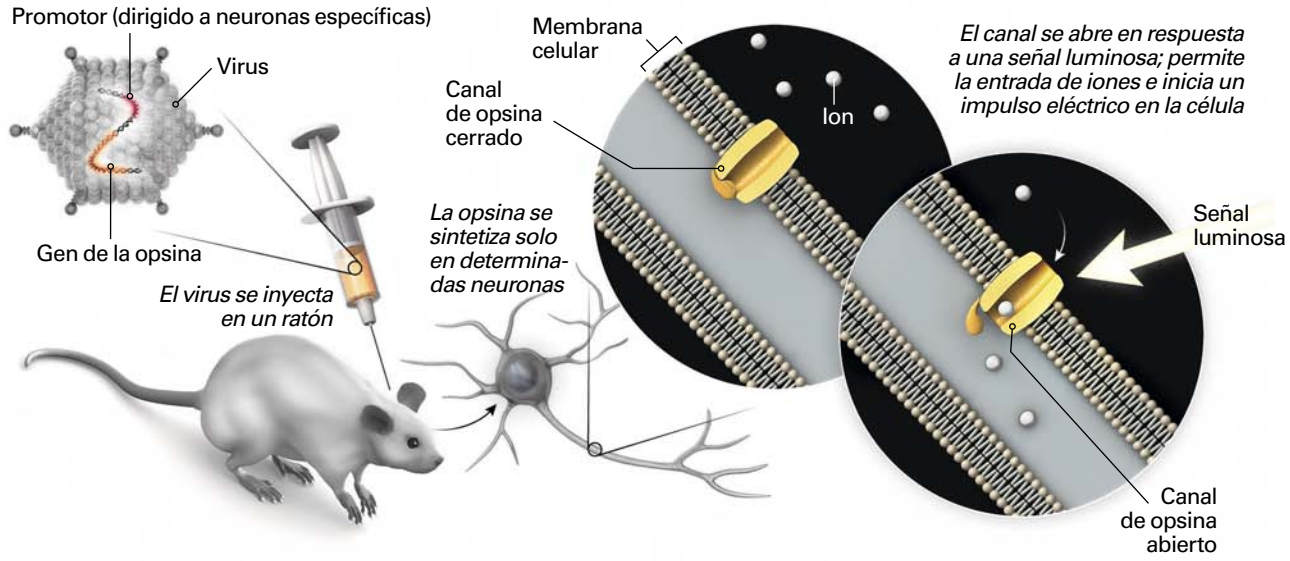
Esta técnica, conocida como obtención de imágenes del calcio (*calcium imaging*) y empleada por primera vez por uno de nosotros (Yuste) para medir la actividad eléctrica de circuitos neurales, permitió examinar el 80 por ciento de las 100.000 neuronas del pez cebra. Cuando el animal se hallaba en reposo, numerosas regiones de su sistema nervioso se activaban y desactivaban siguiendo un misterioso patrón. Desde que Berger introdujera el empleo del EEG, se ha sabido que el sistema

Inserción de un interruptor neural

Más allá de observar las corrientes eléctricas que fluyen por los circuitos, los neurocientíficos desearían poder activar y desactivar a voluntad circuitos individuales, con lo que podrían controlar ciertas formas de actividad cerebral. Quizás estas técnicas emergentes, dos de ellas basadas en señales ópticas (*abajo*), lleguen un día a aplacar las crisis epilépticas o los temblores del párkinson.

Cómo funciona la optogenética

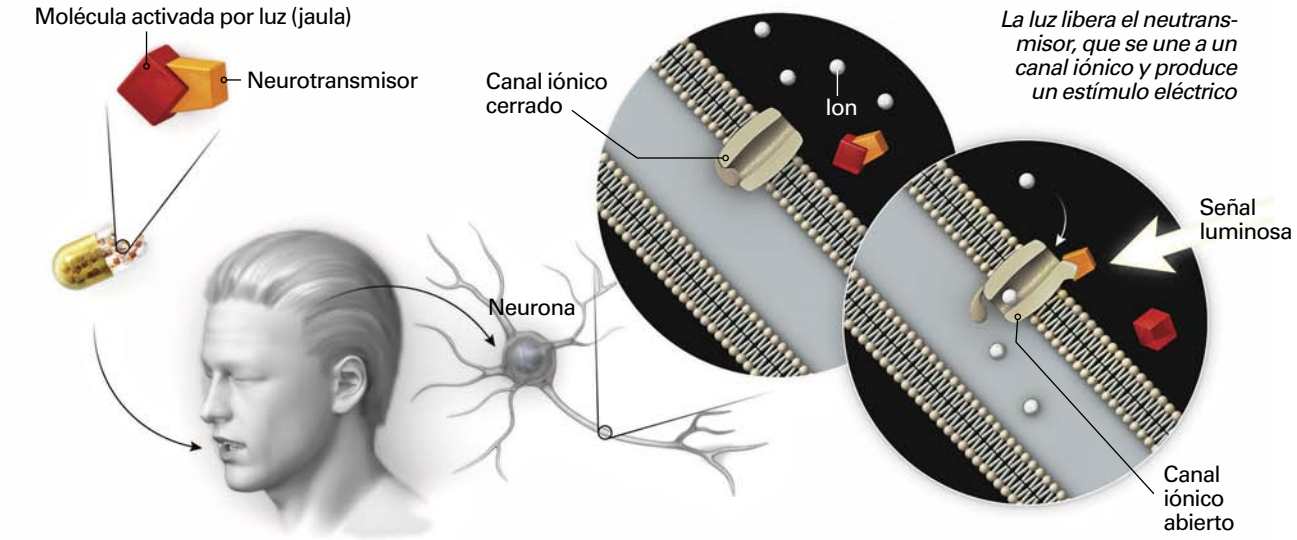
Como el término indica, la señalización óptica y la ingeniería genética se combinan para activar un circuito cerebral en un ser vivo. Primero, un gen que codifica una proteína fotosensible, una opsina, se introduce en un virus que, inyectado en un animal, hace llegar el gen a las neuronas. Una secuencia promotora en el ADN del material genético insertado asegura que solo ciertas células sinteticen la opsina, un canal iónico, y la inserten en sus superficies de membrana. Una señal desde una fibra óptica colocada en el cráneo de un ratón abre el canal; como consecuencia, los iones cargados entran en la neurona y se origina una corriente a lo largo de la célula.



EMILY COOPER

Cómo funciona la optoquímica

Esta técnica no necesita de la engorrosa ingeniería genética. El paciente ingiere un comprimido que contiene una jaula molecular, una sustancia que se activa con la luz y se halla unida a un neurotransmisor. Cuando el contenido del comprimido llega al cerebro, un pulso de luz emitido por un endoscopio, o desde fuera del cráneo, libera el neurotransmisor, que se fija a la membrana celular y abre un canal que permite la entrada de iones. Estos provocan la excitación de la neurona, que envía un impulso eléctrico a través de la célula.



EMILY COOPER

nervioso se halla casi siempre activo. El experimento con el pez cebra abre la esperanza de que nuevas técnicas puedan ayudar a encarar el mayor reto de la neurociencia: saber interpretar la excitación espontánea y persistente de grandes grupos de neuronas.

El experimento del pez cebra es tan solo el comienzo, porque todavía se necesitan mejores métodos para descubrir cómo la actividad cerebral da lugar al comportamiento. Hace falta diseñar nuevos microscopios que permitan visualizar de forma simultánea la actividad neural en tres dimensiones. Además, la técnica de imagen del calcio resulta demasiado lenta para seguir la rápida descarga de las neuronas y no puede medir las señales inhibidoras que aplacan su actividad eléctrica.

Los neurofisiólogos, en colaboración con genetistas, físicos y químicos, están tratando de mejorar las técnicas ópticas para que, en lugar de responder al calcio, registren la actividad neural mediante la detección de cambios en el voltaje de membrana. Los tintes que varían sus propiedades ópticas al fluctuar el voltaje, ya sea depositados en el interior de la neurona o insertados mediante ingeniería genética en la propia membrana celular, podrían ayudar a perfeccionar la técnica de imagen del calcio. Este otro método, conocido como obtención de imágenes del potencial (*voltage imaging*), permitiría en última instancia determinar la actividad de cada célula en un circuito neural completo.

No obstante, tal método se halla todavía en sus albores. Es necesario mejorar la capacidad de los tintes para cambiar de color u otras propiedades en respuesta al impulso nervioso. Además, los colorantes deben ser diseñados de manera que no dañen a la neurona. Los biólogos moleculares ya se están creando sensores de potencial codificados por genes; las células leen una secuencia genética para producir una proteína fluorescente que se transporta a la membrana externa. Una vez allí, la proteína varía la intensidad de fluorescencia en respuesta a los cambios en el potencial de la neurona.

Como ocurría con los electrodos, tal vez resulten útiles algunos materiales no biológicos procedentes de la nanotecnología. En lugar de emplear tintes orgánicos o indicadores genéticos, puede crearse un nuevo tipo de sensores de potencial a partir de puntos cuánticos (pequeñas partículas semiconductoras que presentan efectos cuánticos y cuyas propiedades ópticas, como el color o la intensidad de la luz emitida, pueden modificarse con precisión). Los nanodiamantes, otro nuevo material importado de la óptica cuántica, exhiben una alta sensibilidad a los cambios en los campos eléctricos que tienen lugar cuando la actividad de una célula fluctúa. Las nanopartículas también podrían combinarse con los tintes orgánicos tradicionales o los creados mediante ingeniería genética para producir moléculas híbridas. En estas, una nanopartícula serviría de «antena» para amplificar las señales de baja intensidad producidas por los tintes fluorescentes cuando una neurona se activa.

Estudio en profundidad

Otra dificultad técnica a la hora de visualizar la actividad neural radica en la iluminación, y la recepción de la luz reflejada, de los circuitos neurales situados más allá de la superficie de la corteza cerebral. Para solucionar tal problema, los neurotecnólogos están iniciando colaboraciones con investigadores en óptica computacional, ingeniería de materiales y medicina, quienes también necesitan ver a través de objetos sólidos de una manera no invasiva, ya sea la piel, el cráneo o un chip de ordenador. Se sabe desde hace tiempo que parte de la luz que incide sobre un objeto sólido se dispersa y que los fotones dispersados pueden, en principio, revelar detalles sobre el objeto que los refleja.

La luz de una linterna que atraviesa una mano y emerge como un destello difuso no ofrece ningún indicio sobre la localización de los huesos o vasos sanguíneos bajo la piel. Pero la información sobre el recorrido que esta sigue a través de la mano no se ha perdido por completo. Las ondas lumínicas desordenadas se dispersan e interfieren las unas con las otras. Este patrón de luz puede ser registrado con una cámara, y con nuevos métodos informáticos puede reconstruirse una imagen de lo que hay debajo. La técnica fue empleada por Rafael Piestun y sus colaboradores, de la Universidad de Colorado en Boulder, para ver a través de un material opaco. Tales métodos pueden combinarse con otros, como los usados en astronomía para corregir las distorsiones ópticas causadas por la atmósfera en la luz de las estrellas. La llamada óptica computacional puede ayudar a visualizar el destello fluorescente de los tintes cuando las neuronas ubicadas más allá de la superficie del cerebro se activan.

Algunos de estos métodos ópticos ya se han aplicado con éxito para examinar el cerebro de animales y de personas a los que se ha retirado una parte del cráneo, lo que ha permitido observar más de un milímetro de la corteza cerebral. Si se perfeccionan, podrían llegar a emplearse para mirar a través del cráneo. Sin embargo, no pueden penetrar lo suficiente en el cerebro como para detectar sus estructuras profundas. Pero una invención reciente ayudaría a solucionar esta dificultad. Mediante una técnica llamada microendoscopia, los neurorradiólogos insertan un tubo estrecho y flexible en la arteria femoral y lo hacen llegar a muchas partes del cuerpo, incluido el cerebro; de este modo, las microscópicas guías luminosas introducidas en el tubo pueden realizar su función. En 2010, un grupo del Instituto Karolinska de Estocolmo presentó un dispositivo (*extroducer*) que permite perforar con seguridad la arteria o el vaso por el que se introduce el endoscopio, lo que hace que cualquier parte del cerebro, no solo los vasos sanguíneos, sean accesibles a distintas técnicas de formación de imágenes o de registro eléctrico.

Los electrones y los fotones son las opciones más obvias para medir la actividad del cerebro, pero no las únicas. Las técnicas basadas en ADN podrían, en un futuro lejano, desempeñar también un importante papel

Solo podremos entender los mecanismos que intervienen en la percepción de una flor si examinamos la actividad eléctrica de los circuitos cerebrales, formados por miles de neuronas

en la monitorización de la actividad neural. Uno de nosotros (Church) se ha inspirado en el campo de la biología sintética, que trata los componentes biológicos como si fueran partes de una máquina. A medida que la investigación avanza, podrían modificarse genéticamente animales de laboratorio para que sintetizaran un «teletipo molecular», una sustancia que cambia de una manera específica y detectable cuando una neurona se activa. Podríamos imaginar que el teletipo fuera una enzima como la ADN polimerasa. Esta comenzaría por construir una larga hebra de ADN que se uniría a otra con una secuencia preestablecida de nucleótidos (las «letras», o elementos básicos, del ADN). Una entrada de iones de calcio, generada por la descarga de la neurona, causaría que la polimerasa produjera una secuencia de letras diferente; dicho de otro modo, provocaría errores en el orden esperado de los nucleótidos. Más tarde, se secuenciaría la doble cadena de nucleótidos resultante en cada neurona del cerebro de un animal de experimentación. Una innovadora técnica, la secuenciación fluorescente in situ, mostraría un registro de los distintos tipos de fallos. Los errores del teletipo original pueden relacionarse con la intensidad o el tiempo de descarga de cada una de las neuronas en cierto volumen de tejido. En 2012, el laboratorio de Church demostró la viabilidad de esta idea al utilizar un teletipo de ADN que se alteraba con iones de magnesio, manganeso o calcio.

En el futuro, la biología sintética se plantea usar células artificiales como centinelas que patrullarían por el cuerpo humano. Una célula transgénica podría servir a modo de electrodo biológico, con un diámetro mucho más pequeño que el de un pelo, que se colocaría cerca de una neurona para detectar su activación. El patrón de la descarga podría registrarse en un circuito nanométrico integrado en la célula sintética, que transmitiría los datos recogidos a través de una conexión inalámbrica a un ordenador cercano. Estos dispositivos nanométricos, un híbrido formado por partes electrónicas y biológicas, podrían recargarse por ultrasonidos o incluso con glucosa, adenosin trifosfato u otra molécula del medio interno celular.

Interruptores que se encienden y apagan

Para entender lo que sucede en la vasta red de circuitos nerviosos, hace falta algo más que imágenes instantáneas. Se necesita poder activar y desactivar a voluntad grupos de neuronas concretos para ver qué ocurre en ellas. La optogenética, una técnica ampliamente utilizada en los últimos años, consiste en modificar genéticamente animales de tal manera que sus neuronas produzcan proteínas fotosensibles derivadas de bacterias o algas. Cuando se exponen a una luz de una determinada longitud de onda a través de una fibra óptica insertada, estas proteínas hacen que las neuronas se activen o desactiven. Tales técnicas se han utilizado para activar los circuitos neurales asociados al placer y otras respuestas de recompensa, así como a los movimientos alterados característicos del párkinson. La optogenética se ha usado incluso para «implantar» recuerdos en ratones.

Debido a que se basa en la ingeniería genética, la optogenética puede requerir largos protocolos de aprobación antes de que pueda ser ensayada o empleada en terapias para humanos. Una alternativa más práctica para determinadas aplicaciones consiste en unir neutrotransmisores (las moléculas que regulan la actividad de las neuronas) a una sustancia fotosensible, denominada «jaula molecular». Esta se desintegra como consecuencia de la exposición a la luz, con lo que el neurotransmisor se libera y se vuelve operativo. En un estudio realizado en 2012, Steven Rothman, de la Universidad de Minnesota, en colaboración con el laboratorio de Yuste, empleó jaulas de rutenio asociadas con GABA, un neurotransmisor que disminuye la actividad neural. Las introdujo en la corteza cerebral expuesta de ratas a las que se provocaban crisis epilépticas mediante métodos químicos. Un pulso de luz azul sobre el cerebro producía la liberación de GABA y calmaba las crisis. Ya se están utilizando técnicas optogenéticas similares para investigar la función de determinados circuitos neurales. Si se desarrollan más, podrían servir para tratar algunos trastornos neurológicos y mentales.

Todavía hay un largo trecho entre la investigación básica y las aplicaciones clínicas. Cada nueva idea que surja para medir y manipular la actividad nerviosa a gran

LOS AUTORES

Rafael Yuste es profesor de ciencias biológicas y neurociencia en la Universidad de Columbia y codirector del Instituto de Neurociencia de la Fundación Kavli. Ha recibido el Premio al Investigador Pionero del Director de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU.

George M. Church es profesor de genética en la Universidad Harvard y fundador de PersonalGenomes.org, una base de datos de libre acceso de genomas humanos, neuroimágenes y rasgos cognitivos y conductuales.

escala deberá ser comprobada primero en moscas del vinagre, gusanos y roedores, antes de ensayarse en humanos. Una intensa investigación podría llevar a visualizar y controlar una gran parte de las 100.000 neuronas del cerebro de la mosca del vinagre en quizás unos diez años. Algunas técnicas, como el uso de electrodos finos para corregir disfunciones en circuitos neurales de pacientes con depresión o epilepsia, podrían introducirse en la práctica clínica en unos pocos años, pero otras necesitarán una década o más.

A medida que los métodos ganen en complejidad, los investigadores necesitarán gestionar y compartir enormes conjuntos de datos. Visualizar la actividad de todas las neuronas de la corteza cerebral de un ratón podrá generar en una hora 300 teraoctetos de datos comprimidos. Pero ello no supone una tarea imposible. Construir instalaciones de investigación, similares a observatorios astronómicos, centros genómicos y aceleradores de partículas, permitirá adquirir, integrar y distribuir la ingente cantidad de datos. Así como el Proyecto Genoma Humano impulsó la bioinformática para que manejara los datos de la secuenciación genómica, la disciplina de la neurociencia computacional podría descodificar el funcionamiento de sistemas nerviosos enteros.

El análisis de petaoctetos de datos hará algo más que poner orden a la multitud de nueva información; podrá sentar las bases de nuevas teorías sobre cómo se traduce la cacofonía de impulsos nerviosos en la percepción, el aprendizaje o la memoria. También permitirá confirmar o deshacer hipótesis que anteriormente no podían ser comprobadas. Una teoría fascinante postula que las numerosas neuronas implicadas en la actividad de un circuito producen ciertas secuencias de impulsos, conocidas como atractores, que corresponderían a procesos cerebrales emergentes (un pensamiento, un recuerdo o una decisión). En un estudio reciente, un ratón debía decidir si atravesar una sección u otra en un laberinto virtual proyectado en una pantalla. La acción estimuló docenas de neuronas, las cuales exhibieron cambios dinámicos de actividad semejantes a los de un atractor.

Una mayor comprensión de los circuitos neurales podría mejorar el diagnóstico de enfermedades como el alzhéimer o el autismo y proporcionar un mayor entendimiento de sus causas. En lugar de diagnosticarlas y tratarlas solo por sus síntomas, los médicos podrían buscar las alteraciones en la actividad de los circuitos responsables de cada trastorno y administrar terapias para corregir esas anomalías. Sin duda, el conocimiento de las causas de las enfermedades conllevará beneficios económicos para la medicina y la biotecnología. Como ocurrió con el Proyecto Genoma Humano, habrá que resolver cuestiones éticas y legales, en especial si se llegan a identificar y alterar los estados mentales (lo que precisará salvaguardar el consentimiento y la privacidad de los pacientes).

No obstante, para que los distintos proyectos sobre el cerebro tengan éxito, los científicos y sus patrocinadores deben centrarse en el objetivo de visualizar y controlar los circuitos neurales. La idea de la Iniciativa BRAIN surgió de un artículo publicado en la revista *Neuron* en junio de 2012. En él, nuestro grupo y otros autores sugerimos una colaboración a largo plazo entre físicos, químicos, nanocientíficos, biólogos moleculares y neurocientíficos para desarrollar un mapa de la actividad cerebral, el cual se elaboraría tras aplicar nuevas técnicas que registraran y controlaran la actividad eléctrica de circuitos neurales completos.

Insistimos en que, a medida que el ambicioso proyecto BRAIN evoluciona, se conserve nuestra idea inicial de crear métodos innovadores. El ámbito de investigación del cerebro es muy amplio, y la iniciativa podría fácilmente degenerar en una lista de deseos diversos que intentan satisfacer los intereses de las numerosas subdisciplinas de la neurociencia. Se convertiría entonces en poco más que un complemento a los proyectos que se están llevando a cabo en muchos laboratorios que trabajan de manera independiente.

Si así sucede, el progreso será puramente fortuito y los mayores retos técnicos podrían frustrarse. El desarrollo de instrumentos que permitan visualizar de forma simultánea la descarga eléctrica de millones de neuronas en regiones enteras del cerebro solo puede lograrse con el esfuerzo continuado de un gran equipo interdisciplinario. Las nuevas técnicas podrían entonces alojarse en grandes instalaciones, semejantes a un observatorio, para ser compartidas por la comunidad neurocientífica. Creemos que sin estas herramientas innovadoras, la neurociencia seguirá atascada y no será capaz de detectar las propiedades emergentes del cerebro que subyacen a un sinfín de comportamientos. La mejor capacidad para entender y usar el lenguaje de las neuronas es el modo más productivo de construir una gran teoría sobre el funcionamiento de la máquina más compleja de la naturaleza. ★

Artículo publicado en *Investigación y Ciencia* n.º 452

© Scientific American

PARA SABER MÁS

The Brain Activity Map Project and the challenge of functional connectomics. A. Paul Alivasatos et al. en *Neuron*, vol. 74, n.º 6, págs. 970-974, 21 de junio de 2012.

The NIH brain initiative. Thomas R. Insel et al. en *Science*, vol. 340, págs. 687-688, 10 de mayo de 2013.

EN NUESTRO ARCHIVO

Control del cerebro por medio de la luz. K. Deisseroth en *IyC*, enero de 2011.

El proyecto cerebro humano. H. Markram en *IyC*, agosto de 2012.

Luz en la maraña neuronal. J. Marschall en *MyC* n.º 59, 2013.

La ofensiva cerebral. U. Gebhardt en *MyC* n.º 65, 2014.

Objetivo: descifrar el cerebro. A. Abbott, *en este mismo número*.

MEGAPROYECTOS Europa y Estados Unidos han previsto inversiones multimillonarias para averiguar cómo funciona nuestro órgano pensante. Los retos técnicos son enormes

Objetivo: descifrar el cerebro

ALISON ABBOTT

Cuando William Newsome, neurobiólogo en la Universidad Stanford, recibió en marzo de 2013 una llamada de Francis Collins, director de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, su reacción primera fue de desmayo. Como caído del cielo, Collins le proponía que copresidiese la planificación de un proyecto a diez años vista para averiguar el funcionamiento del cerebro. Al oír esas palabras, Newsome se vio de inmediato inmerso en múltiples tareas ingratas, amorfas y onerosas, perfectas para fastidiar un verano. Pensó en agradecer la confianza y rechazar la propuesta. Pero, tras colgar y meditarlo durante veinticuatro horas, su turbación se trocó en entusiasmo. Aceptó el encargo. «El momento resulta oportuno. El cerebro es el gran reto intelectual del siglo XXI», opina hoy Newsome.

A la decisión final del neurobiólogo contribuyó sin duda que la petición procediera de la más alta instancia estadounidense: el presidente Barack Obama. El 2 de abril, justo a las dos semanas de aquella conversación, Obama anunciaba una inversión inicial de 100 millones de dólares (en torno a los 70 millones de euros) para lanzar el proyecto BRAIN, un programa de investigación cuyo coste total alcanzaría unas diez veces la suma de salida. Al otro lado del océano Atlántico, la Comisión Europea se mostraba igual de ambiciosa. Unos meses antes, el 28 de enero de 2013, comunicaba

En síntesis: El gran desafío

1 Los neurocientíficos tratan de medir y descodificar la actividad neuronal a partir de herramientas refinadas de nanotecnología, óptica y genética. El objetivo resulta cada vez más factible.

2 Los datos obtenidos deben confluir en cartografías anatómicas del cerebro. Se conocen los primeros resultados.

3 El mayor desafío de los grandes proyectos capitaneados por la Unión Europea y Estados Unidos estriba en el cálculo de una ingente cantidad de datos. En este punto, la ciencia se encuentra todavía en pañales.

CORTESÍA DEL LABORATORIO DE NEUROIMAGEN Y DEL CENTRO MARTINOS DE IMÁGENES BIOMÉDICAS, CONSORCIO DEL PROYECTO CONECTOMA HUMANO (WWW.HUMANCONNECTOMEPROJECT.ORG)

Se estima que unos 100.000 millones de neuronas transmiten información mediante largas extensiones por todo el cerebro humano.

la botadura del buque insignia Proyecto Cerebro Humano. La partida para ese año sería de 54 millones de euros; en el decenio siguiente rondaría los 1000 millones de euros.

Aunque la iniciativa estadounidense y europea difieren en sus objetivos, ambas constituyen una osada apuesta para resolver la incógnita última de la neurociencia, a saber, el modo en que se organizan por sí solas las miles de millones de neuronas y sus billones de interconexiones (sinapsis) hasta llegar a formar circuitos nerviosos funcionales que permiten a los humanos enamorarse, guerrear, elucidar teoremas matemáticos o escribir poemas. Y, sobre todo, conocer cómo se modifica la circuitería neuronal a lo largo de la vida.

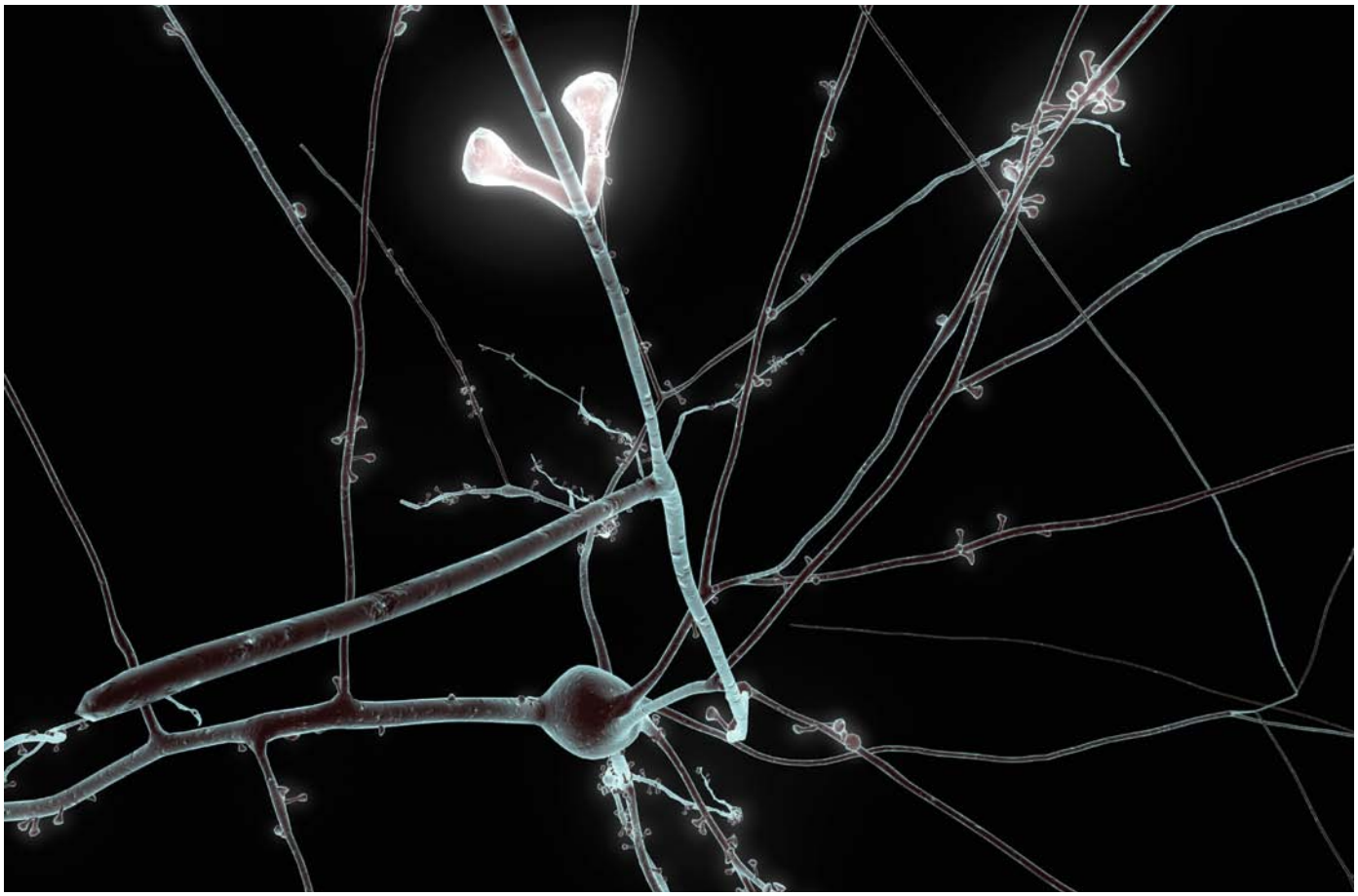
Para hallar las respuestas se requieren herramientas de alta tecnología de ámbitos tan diversos como la genética, la óptica y la nanotecnología, entre otras. Este trabajo multidisciplinar debe permitir a los científicos captar la actividad eléctrica que cursa por las neuronas, así como manipular a estas últimas para descifrar su funcionamiento. De todo ello debe surgir una cartografía detallada de la anatomía de los circuitos cerebrales y un procesamiento minucioso de los exaoctetos de datos que se obtengan. «Plantéese por un momento que el cerebro humano produce en treinta segundos tanta información como la que ha generado el telescopio espacial Hubble en toda su vida», apunta Konrad Kording, de la Universidad Noroccidental de Chicago.

Las ambiciosas iniciativas han comenzado a dar sus frutos. En los últimos años se han logrado avances técnicos importantes, entre ellos la posibilidad de estimular (mediante luz) neuronas específicas alojadas en el cerebro profundo o la elaboración de mapas cerebrales anatómicos que exhiben una minuciosidad asombrosa. Sin embargo, los retos se antojan dificultosos.

Hoy por hoy, la mayoría de los neurocientíficos recurren a especies menos complejas que la nuestra (gusanos, ratones, ratas, etcétera) para conocer los principios neurobiológicos que se han conservado a lo largo de la evolución humana. Examinemos algunos de los avances técnicos que serán necesarios en los próximos años si se aspira a conocer de manera exhaustiva y rápida el modo en que se organiza el cerebro.

Medición neuronal

La comprensión del continuo frenesí de las señales eléctricas que cursan por los circuitos cerebrales requiere un registro simultáneo de la actividad de tantas neuronas como sea posible. En nuestros días, la estimulación neuronal se calibra, por lo común, mediante la inserción



BLUE BRAIN PROJECT, EPFL

Con una computadora puede reproducirse hasta el más mínimo detalle de las neuronas, como las espinas dentríticas, los lugares de contacto de las células nerviosas. En la imagen aparecen ilustradas como unos botones luminosos.

de electrodos metálicos en el cerebro. Esta metodología plantea enormes obstáculos.

Cada electrodo se sirve de un hilo para llevar al exterior la señal analógica (cambios de potencial eléctrico) que mide. A fin de no lesionar los tejidos, estos hilos no exceden el grosor de un cabello. Sin embargo, la información obtenida puede perderse o sufrir distorsiones con facilidad al viajar por las líneas de conducción hasta los instrumentos que la convierten en señales digitales que pueden ser analizadas. Si bien es cierto que en los últimos cincuenta años los progresos en tecnologías electrónicas han permitido duplicar, aproximadamente cada siete años, el número de neuronas que pueden registrarse de forma simultánea (por ahora, un par de cientos), no es suficiente. El reto propuesto exige aumentar esa proporción, así como mejorar la calidad de las señales.

«El cerebro produce en 30 segundos casi tantos datos como el telescopio espacial Hubble desde su puesta en marcha»

—Konrad Kording, Universidad Noroccidental de Chicago

Es posible que una nueva generación de sondas de silicio de extrema miniaturización facilite tal avance. Esta técnica permite insertar en una misma y diminuta pieza los electrodos y convertidores analógico-digitales, de manera que evita el arriesgado viaje de la señal analógica. Un primer prototipo de «sonda neuronal» se presentó en febrero de 2013, en el marco del Congreso Internacional de Circuitos de Estado Sólido, de manos de Imec, una organización de investigación en nanotecnología con sede en Lovaina. Con unas medidas de un centímetro de longitud y tan delgada como una hoja de papel, la sonda albergaba 52 finos hilos y conmutadores, que los investigadores podían alternar de forma fluida entre 456 electrodos de silicio.

En un cerebro de ratón, los electrodos que contiene este tipo de sonda pueden abarcar y registrar de forma simultánea la actividad en todas las regiones cerebrales del animal: desde la corteza hasta el tálamo, la estructura más profunda. Su uso común permitiría a los científi-

ficos desentrañar la circuitería que conecta ambas áreas. «Nuestro prototipo puede ampliarse», asegura Peter Peumans, director de bionanotecnología en Imec. Según prevé, hacia 2016 las neurosondas dispondrán de hasta 2000 electrodos y más de 200 canales de transmisión.

Ahora bien, el objetivo de los científicos va más allá de medir de forma pasiva la actividad eléctrica en los circuitos neuronales, ya que buscan averiguar su función a partir de la estimulación controlada y los efectos consiguientes en la actividad de las neuronas y en la conducta del animal. Por esta razón, cada sonda Imec contiene cuatro electrodos de estimulación, los cuales alcanzarán o incluso superarán la veintena. Sin embargo, los electrodos de registro y de estimulación pueden interferir entre sí, por lo que se está investigando la posibilidad de estimular las neuronas por medios que no sean eléctricos, por ejemplo, la luz.

Las técnicas optogenéticas requerieren la inserción en las neuronas de opsinas, unas proteínas de canal iónico fotosensibles. De esta manera, al proyectar una luz láser mediante una fibra óptica en el cráneo, se abre el canal iónico y se activan las neuronas. En 2013, un grupo dirigido por Susanne Ahmari, de la Universidad de Columbia en Nueva York, indujo a través de la optogenética una conducta repetitiva en ratones. Según la autora, la técnica podría contribuir a la investigación del trastorno obsesivo-compulsivo en animales.

La próxima generación de sondas neuronales optogenéticas incluirá sistemas capaces de proyectar luz directamente en el cerebro y en el lugar exacto, de forma que pueda prescindirse de las complicaciones que implica la fibra óptica. En abril de 2013, Michael Bruchas y su equipo de la Universidad de Washington en San Louis dieron a conocer su prototipo inalámbrico. Se trataba de un chip provisto de diodos fotoemisores, los cuales se activaban por medio de señales de radio para, a su vez, estimular las opsinas. Los investigadores implantaron en el cerebro de ratones un dispositivo capaz de estimular el centro de recompensa de los animales. Según constataron, los roedores aprendieron con rapidez a activarlo si introducían su hocico en un agujero. El hallazgo demostraba que el chip funcionaba y que podía modificar la conducta.

Está en marcha la búsqueda de otras opsinas, naturales u obtenidas por ingeniería genética, que respondan a luces de longitudes de onda distintas, lo que permitiría activar y ensayar varios elementos de un circuito. En el caso ideal, las neurosondas podrían no limitarse a estimular de manera rutinaria unos cientos o miles de neuronas en el cerebro de múridos o de primates no humanos, sino que dispondrían también de sensores capaces de identificar neurotransmisores o de medir parámetros fisiológicos (la temperatura) que pueden afectar a la actividad neuronal.

Los métodos futuros podrían ser más radicales. Algunos neurocientíficos han apuntado la idea de crear dispositivos fotosensibles de dimensiones nanométricas, los cuales se incrustarían en las membranas de las neuronas y, surtiéndose de la propia energía celular, emitirían señales inalámbricas sobre la actividad de millones de neuronas de manera simultánea.

Otra propuesta consiste en prescindir de dispositivos de medición y capturar post mórtem el rastro dejado por un potencial de acción al atravesar el cerebro. Konrad Kording forma parte de un grupo que se propone lograrlo mediante la ADN polimerasa, una enzima que utiliza las células para construir ADN a partir de las bases que la integran. Kording y sus colegas han diseñado ya una ADN polimerasa sintética que, en presencia de concentraciones elevadas de calcio, inserta una base errónea en la hebra de ADN artificial que va construyendo. Si fuera posible incluir esta polimerasa en las neuronas, un potencial de acción, que provoca picos de calcio intracelular, podría inducir alteraciones en los filamentos de ADN. De este modo se podría determinar de forma retrospectiva y a partir de la longitud y secuencia del ADN el instante en que así ocurrió. Esta es, al menos, la teoría, explica Kording: «Solo hemos dado los primeros pasos».

Cartografía del cerebro

Con independencia de cómo se proceda para recopilar información sobre la actividad y la circuitería neuronal, será esencial cartografiar una y otra, así como elaborar un atlas fiable y detallado del cerebro. La tarea se asemeja a la de comprender los flujos de tráfico en una ciudad. Cuanto más preciso sea el plano urbano (la anatomía cerebral), más rigurosos podrán ser los pronósticos sobre la movilidad en las horas punta (los circuitos activos).

Durante más de un siglo, la neuroanatomía ha examinado bajo un microscopio óptico secciones laminares del cerebro de la máxima delgadez posible. Con todo, la reconstrucción de la imbricada red de neuronas alojadas

EN BREVE

La **nanotecnología** trata con estructuras y materiales más pequeños que 100 nanómetros. El prefijo *nano-* se refiere a una milmillonésima parte de un metro (1 nanómetro es igual a 10^{-9} metros).

La unidad de medida **octeto** (o *byte*) incluye la menor cantidad de bits (ocho) con la que puede codificarse un carácter de texto. La unidad básica bit puede tomar el valor 0 o 1. Ya que la informática trabaja con potencias de dos, los múltiplos correspondientes pueden desviarse de los del sistema decimal:

1 **gigaocteto** = 2^{30} octetos = $1{,}074 \times 10^{9}$ octetos
1 **teraocteto** = 2^{40} octetos = $1{,}0995 \times 10^{12}$ octetos
1 **petaocteto** = 2^{50} octetos = $1{,}126 \times 10^{15}$ octetos
1 **exaocteto** = 2^{60} octetos = $1{,}153 \times 10^{18}$ octetos

EN BREVE

Un **micrómetro** es una milésima parte de un milímetro (10^{-6} metros).

La **optogenética** combina los métodos de la óptica con los de la genética. Por ejemplo, se altera la genética de neuronas para que puedan activarse mediante luz.

Las **ADN polimerasas** son enzimas que alargan la molécula hereditaria ADN. Por ese motivo desempeñan una función central en la duplicación del material genético.

El método **CLARITY** permite convertir en translúcido el tejido nervioso a partir de la eliminación de los lípidos. Las estructuras importantes, como las prolongaciones nerviosas, permanecen visibles.

en el cerebro humano y la correcta alineación de un gran número de estas rodajas plantea un problema computacional formidable. En junio de 2013, Katrin Amunts y sus colaboradores del Centro de Investigación de Jülich anunciaron que lo habían logrado.

Estos investigadores publicaron una reconstrucción tridimensional del cerebro humano sin precedentes en cuanto a la minuciosidad de sus detalles. Para ello, seccionaron con extremo cuidado el cerebro de una mujer de 65 años; lo escindieron en 7400 láminas de 20 micrómetros de espesor. Tiñeron las porciones, de las que realizaron imágenes mediante un microscopio óptico. Dos supercomputadoras invirtieron un total de 1000 horas para ensamblar sin errores el teraocteto de datos obtenidos.

El atlas revela en detalle un conjunto de pliegues y circunvoluciones cerebrales, las cuales tienden a perderse en las secciones transversales bidimensionales. El proyecto entero requirió diez años de esfuerzo, recuerda Amunts, quien ha comenzado a trabajar en una segunda cartografía cerebral, la cual mostrará las variaciones entre individuos. Esta vez confía en llevar el proyecto a buen puerto con mayor celeridad.

Un paso más adelante esperan dar Jeff Lichtmann, de la Universidad Harvard, y Winfried Denk, del Instituto Max Planck de Neurobiología en Múnich. Ambos trabajan con la compañía alemana Carl Zeiss en un novedoso microscopio electrónico que proporcionaría imágenes de láminas unas 800 veces más finas. En concreto, de unos 25 nanómetros, medida que representa alrededor de la milésima parte de una célula de tamaño medio. «Se podrá ver cada una de las condenadas cositas que existen en el cerebro: desde cada neurona hasta cada orgánulo subcelular; desde cada sinapsis, pasando por cada axón, hasta cada nervio cervical. Absolutamente todo», asegura Lichtmann.

Mediante los microscopios electrónicos estándar, que exploran la preparación con un único haz de electrones, solo se había logrado reconstruir un milímetro cúbico de tejido cerebral. Según explica Denk, si se quisiesen escanear con este método láminas ultrafinas hasta alcanzar el volumen de un cerebro de ratón, harían falta muchos decenios. Las nuevas máquinas, previstas para ser entregadas a los dos laboratorios en 2014, dispondrán de 61 haces exploradores que operarán en paralelo, de manera que reducirán el tiempo de escaneo a meses. Denk estima que ello permitirá una reconstrucción informática del cerebro —«un cerebro de ratón en una caja», según sus palabras— en unos cinco años.

Lo que Lichtmann y Denk no han resuelto todavía es el modo de reconstruir una imagen tridimensional del tejido a partir de estas imágenes. Para ensayar un método, el equipo de Denk ha escaneado porciones diminutas de la retina de ratón, una de la partes más sencillas en el cerebro de los mamíferos. Pero los métodos puramente informáticos no han logrado reconstruir los 300 gigaoctetos de datos gráficos que generó la tentativa. El laboratorio enroló a 230 personas para que ayudaran a seguir *de visu* el rastro a las neuronas en sus meandros a través de las finísimas secciones. «A escala mayor no resultaría práctico recurrir a esta suerte de búsqueda exhaustiva», afirma el responsable de la investigación. «Habrá que desarrollar algoritmos que logren que las máquinas realicen el trabajo tan bien como el ojo humano».

Es posible que existan formas más sencillas de cartografiar el cerebro a una resolución menor. Una opción consiste en la técnica bautizada como CLARITY, que suscitó gran interés en abril de 2013. Karl Deisseroth y sus colegas de la Universidad Stanford desarrollaron un método para reemplazar por medios químicos los lípidos opacos del cerebro por un gel claro, lo que torna transparentes los tejidos y permite observar la disposición interna de las neuronas sin necesidad de escindirlas en láminas. Deisseroth aplicó esta técnica en el tejido cerebral de un joven que presentaba un trastorno del espectro autista. Descubrió en su corteza cerebral disposiciones inusitadas de neuronas que recordaban a una escalera de mano. Otros investigadores están clamando para valerse de este método en el rastreo de circuitos en cerebros sanos.

Ahora bien, por muy eficientes que puedan ser las diversas técnicas de medición de actividad cerebral y de cartografía anatómica, muchos investigadores consideran

LA AUTORA

Alison Abbott es corresponsal senior de la revista *Nature* en Europa.

que no será necesario ver ni tomar registros de cada neurona individual para lograr una imagen funcional del cerebro entero. «Irán surgiendo regularidades de las que será posible extrapolar», augura Newsome.

Comprensión de los datos

Es posible que la parte más temible del reto que supone el cerebro estribe en almacenar y procesar los datos. Un milímetro cúbico de tejido cerebral generará, según se estima, unos 2000 teraoctetos de datos obtenidos con los nuevos microscopios electrónicos de Lichtmann y Denk, por ejemplo. Este último calcula que un cerebro completo de ratón podría producir 60 petaoctetos, y un cerebro humano, alrededor de 200 exaoctetos. Tal volumen de información sería comparable a la totalidad de los contenidos digitales del mundo actual, incluidos Facebook y en todos los grandes reservorios de datos, explica Lichtmann.

Estamos solo al inicio. Los neurocientíficos acabarán queriendo recopilar este tipo de datos anatómicos de muchos cerebros humanos, cada uno de los cuales es único y singular, y revestir sobre ellos información acerca de su actividad neuronal. Ello exigirá almacenar y organizar los diversos tipos de datos con las adecuadas interfaces a fin de que los científicos puedan manejarlos.

El objetivo del Proyecto Cerebro Humano europeo, que consiste en elaborar una simulación del cerebro para interactuar con ella en tiempo real, suma otro nivel de exigencia. «Uno de nuestros retos consiste en desarrollar lenguajes de programación que permitan utilizar eficientemente la capacidad de un superordenador», explica Jesús Labarta Mancho, del Centro de Supercomputación de Barcelona, uno de los asociados en el Proyecto Cerebro Humano. Los superordenadores actuales se verían abrumados por experimentos que exigieran la estimulación de distintas partes del cerebro en diferentes fracciones de un segundo. La idea es, pues, desarrollar métodos para que el supercomputador comprima información concerniente a ciertas áreas cerebrales, liberando recursos de cómputo para las que sean relevantes en el problema que interese en cada momento.

Suponiendo incluso que los datos puedan ser pulcramente empaquetados, los teóricos tendrán que elaborar las preguntas pertinentes. «Es el caso del huevo y la gallina», explica Christian Machens, del Centro Champalimaud de lo Desconocido, en Lisboa. «En cuanto sepamos cómo funciona el cerebro, sabremos cómo interpretar los datos.»

Los teóricos difieren sobre la escala de la tarea que les aguarda. Kording es uno de los muchos que opinan que va a ser pavorosa. «En comparación, los problemas de búsqueda en Google parecen un juego de niños». Y añade: «El número de neuronas es aproximadamente igual al del número de páginas de Internet, pero mientras que las páginas de este último solo enlazan con otras pocas y de forma lineal, cada neurona se comunica con millares más, y en modo no lineal».

Partha Mitra, biomatemático del Laboratorio Cold Spring Harbor, considera que la mayor dificultad en el conocimiento del cerebro va a ser de índole sociológica. «Elucidar el funcionamiento cerebral no es lo mismo que ir tras el bosón de Higgs, donde todos persiguen el mismo objetivo», apunta. «Se trata de que la comunidad se fije objetivos acordados previamente y trabaje con disciplina para alcanzarlos.»

Establecer estas metas consumió el verano de Newsome, justo como había previsto. Tras formar parte de una serie de talleres con expertos, hubo de preparar un informe, el cual emitió en septiembre de 2013. El texto no promete resolver todas las trabas que plantea el cerebro, pero sí señala un itinerario que, quizás a la larga, lo consiga. «Acabaremos por averiguar cómo se traducen estos centelleos neuronales en términos de conducta», afirma Newsome. «Eso es lo que verdaderamente importa.» ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 65

Artículo original publicado en *Nature*, vol. 499, págs. 272-274, 2013
Traducido con el permiso de Macmillan Publishers Ltd. © 2013

Con la colaboración de nature

PARA SABER MÁS

BigBrain: An ultrahigh-resolution 3D human brain model. K. Amunts et al. en *Science*, vol. 340, págs. 1472-1475, 2013.

CLARITY for mapping the nervous system. K. Chung y K. Deisseroth en *Nature Methods*, vol. 10, págs. 508-513, 2013.

Connectomic reconstruction of the inner plexiform layer in the mouse retina. M. Helmstaedter et al. en *Nature*, vol. 500, págs. 168-174, 2013.

EN NUESTRO ARCHIVO

Una nueva cartografía del cerebro. K. Zilles y K. Amunts en *MyC* n.º 46, 2011.

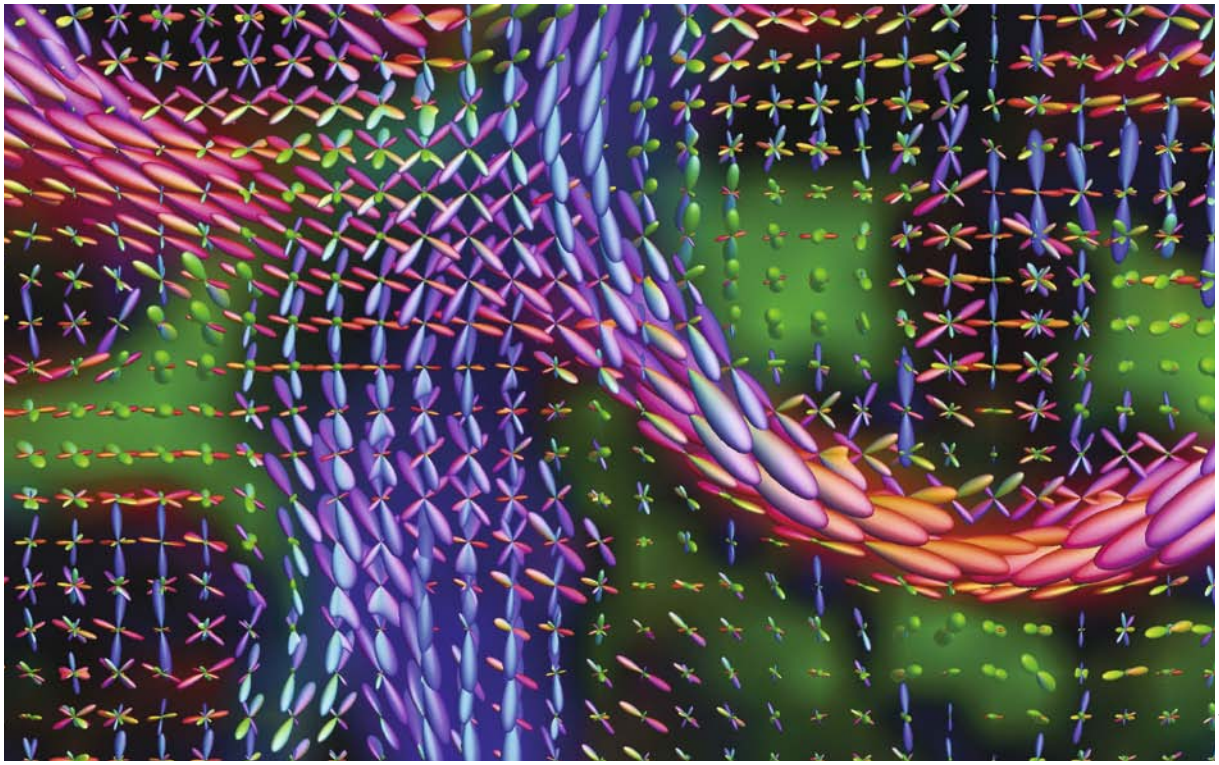
El Proyecto Cerebro Humano. H. Markram en *IyC*, agosto de 2012.

Luz en la maraña neuronal. J. Marschall en *MyC* n.º 59, 2013.

NEUROIMÁGENES Las técnicas de neuroimagen permiten inspeccionar y rastrear el interior de un cerebro, a la vez que ofrecen atractivas fotografías científicas

Primeros planos

ANN CHIN Y SANDRA UPSON



CORTESÍA DE WALTER SCHNEIDER Y SUDHIR PATHAK / LEARNING RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTER, UNIVERSIDAD DE PITTSBURGH

TRACTOGRAFÍA DE FIBRAS DE ALTA DEFINICIÓN

Para definir las líneas en la imagen de la página siguiente, una máquina de resonancia magnética traza el movimiento de las moléculas de agua en miles de lugares del cerebro, fenómeno que revela la presencia de haces de fibras o tractos.

Un reciente avance en la formación de imágenes por difusión surgió del interés de los investigadores por aclarar cómo se cruzan las fibras nerviosas. Los elementos en forma de libélula (*izquierda*) indican las orientaciones de dos o más fibras al cruzarse; las elipsoides en forma de pececillos representan una vía nerviosa dominante.

LAS AUTORAS

Ann Chin es asistente de fotografía. *Sandra Upson* es editora y cofundadora de la publicación digital Backchannel.

Con 100.000 millones de células nerviosas y billones de sinapsis, el cerebro teje redes neuronales de asombrosa complejidad. Con ellas nos impulsa a respirar, a parpadear y a preparar tostadas con mantequilla entre otras muchas actividades más. Aun así, seguimos ignorando en gran parte el modo en que el encéfalo ejecuta incluso las tareas más simples, por no hablar de cómo despierta la consciencia.

Para adentrarse en este pedazo de carne de poco más de un kilogramo de peso, los científicos manipulan un rasgo sutil del cuerpo: su sensibilidad a los campos magnéticos. Las neuroimágenes por resonancia magnética (RM) exponen la anatomía del cerebro con detalle, y su método hermano, la tomografía por resonancia magnética funcional (RMf) revela conocimientos de la mente en funcionamiento. Exploremos las dimensiones del encéfalo humano que ofrecen estas técnicas. ★

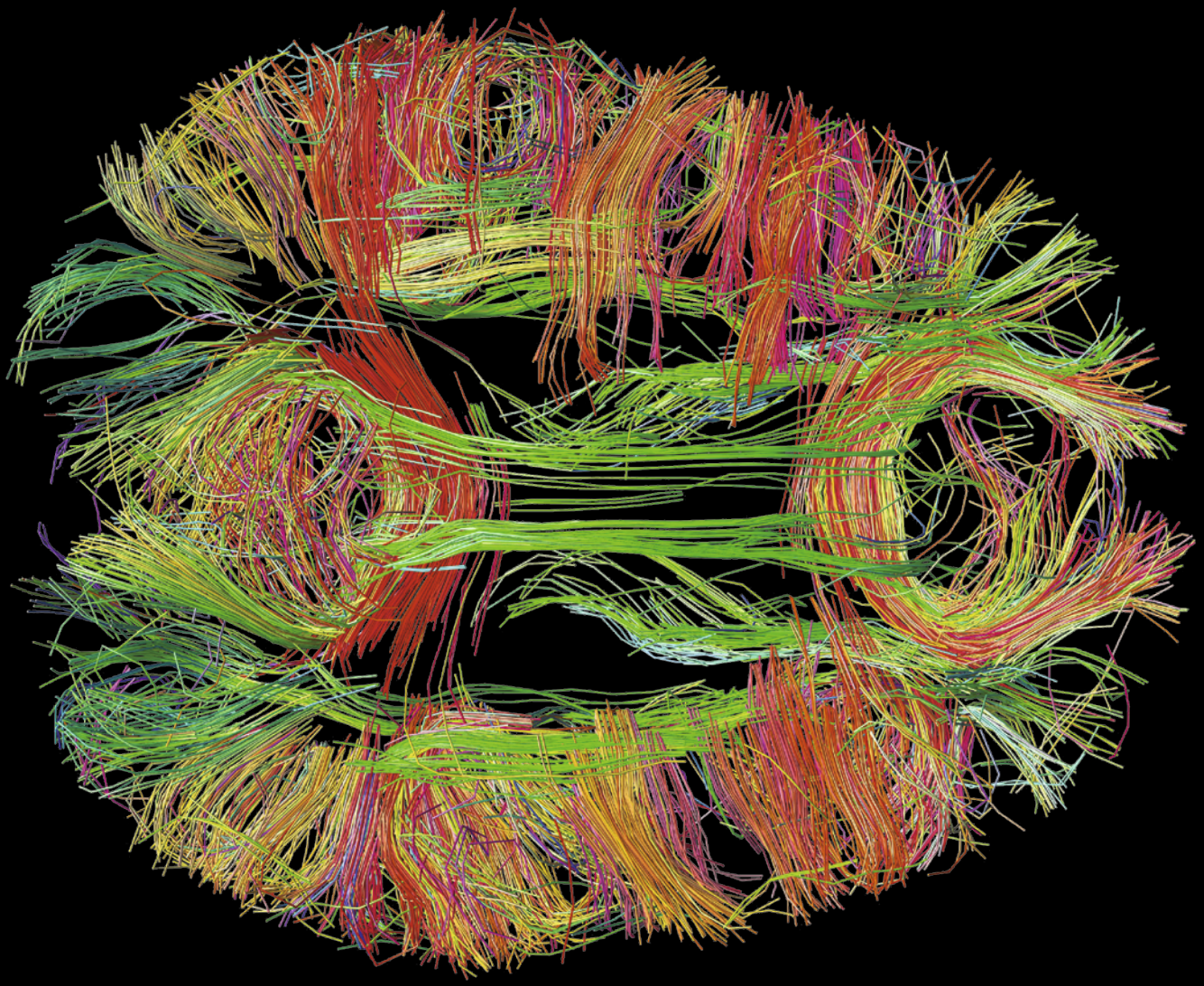
Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 57

© *Scientific American Mind*

FORMACIÓN DE IMÁGENES POR DIFUSIÓN

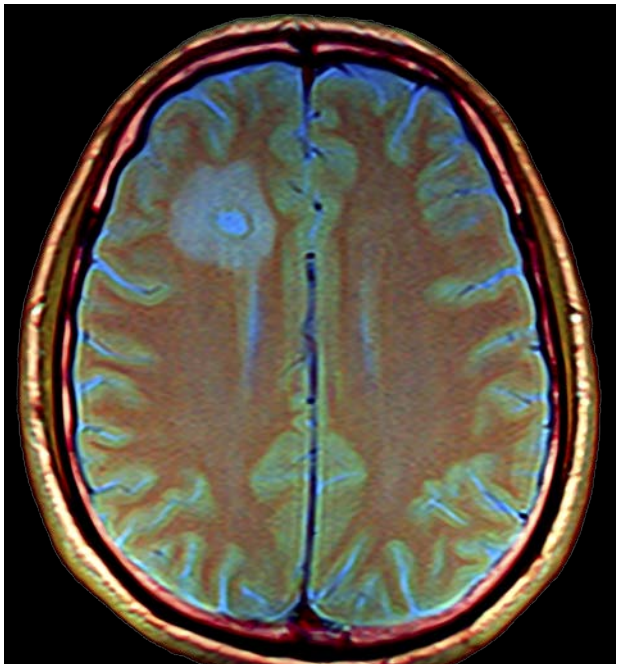
Las líneas de colores brillantes que entrecruzan el cerebro representan miles de millones de axones neuronales, la materia blanca del cerebro. Estas fibras nerviosas, todas ellas aisladas con una capa de grasa blanca (mielina), abarcan largas distancias para transmitir información entre las neuronas. Los colores vívidos representan la dirección en que viaja la información.

Los neurocientíficos pueden seguir el rastro de esas fibras observando los movimientos casi aleatorios de las moléculas de agua dentro del cerebro. Resulta más probable que las moléculas de agua se muevan al lado de las estructuras microscópicas del cerebro a que crucen barreras, como la de una pared celular. Los caminos que recorren dichas moléculas revelan la presencia de haces de axones que llegan a medir algo más de un metro de longitud.



CORTESÍA DE ARTHUR W. TOGA, UCLA-HARVARD HUMAN CONNECTOME PROJECT CONSORTIUM, WWW.HUMANCONNECTOMEPROJECT.ORG

WIKIMEDIA COMMONS / EVERYONE'S IDLE / CC BY-SA 2.0



WIKIMEDIA COMMONS / © NEVIT DILMEN / CC BY-SA 3.0

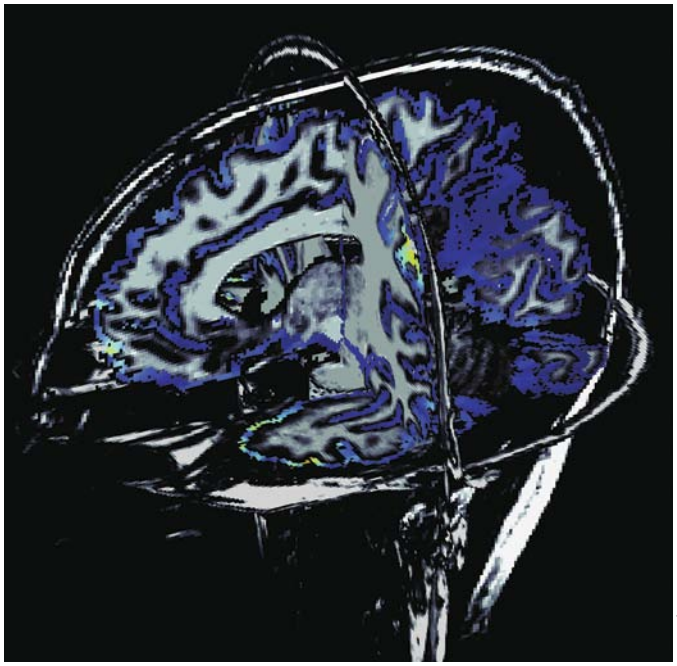
IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Un escáner de RM aprovecha las propiedades magnéticas de los átomos de hidrógeno para producir imágenes del interior del cuerpo. Primero, un campo magnético provoca que los miles de millones de átomos de hidrógeno que existen en el cuerpo humano se orienten en la misma dirección. Entonces, el escáner administra pequeños pulsos de energía que fuerzan a los átomos a salir de su alineación. Cuando vuelven a sus posiciones originales, movimiento que desarrollan a distintas velocidades, crean una huella magnética en varios tejidos. Arriba a la derecha se observa un tomograma de un paciente con cáncer de pulmón y metástasis cerebral.

Los escáneres de RMf, que forman la base de las imágenes de la página siguiente, reflejan el magnetismo de los vasos sanguíneos. Cuando las neuronas generan potenciales de acción, consumen energía, lo que aumenta la cantidad de sangre que viaja hacia ellas. Esta técnica, la más extendida, mide las diferencias en el contenido de hierro en sangre rica y pobre en oxígeno.

MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

Cuando se activan, las neuronas generan campos magnéticos diminutos. Al rodear el encéfalo con detectores de campos magnéticos extremadamente sensibles, los neurocientíficos pueden registrar la actividad neuronal. Combinar datos de magnetoencefalografía (MEG) con una visión por RM del mismo cerebro proporciona detalles anatómicos. Dado que la MEG permite observar de forma directa la conducta de las neuronas, en vez del riego sanguíneo, capta eventos cerebrales de precisión temporal de milisegundos, comparado con los pocos segundos de un escáner de RMf.



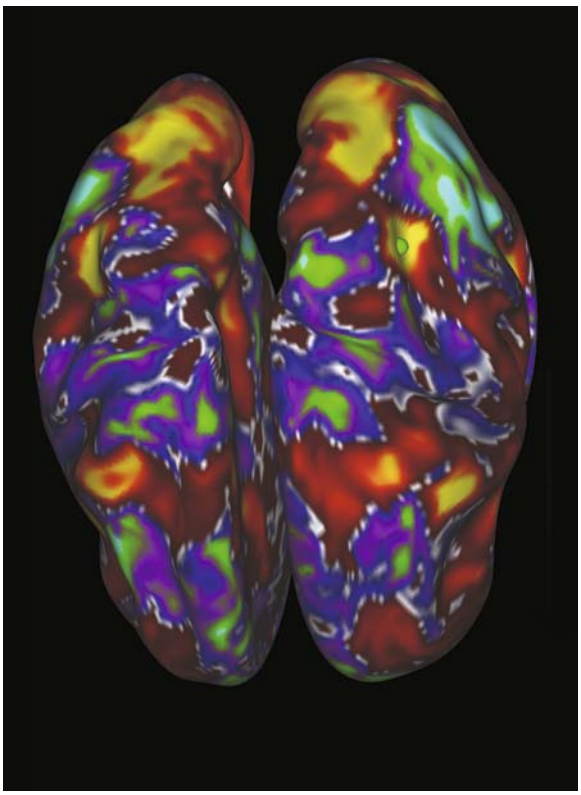
CORTESÍA DE DIMITRIOS PANTAZIS / M.I.T.

CONECTIVIDAD FUNCIONAL

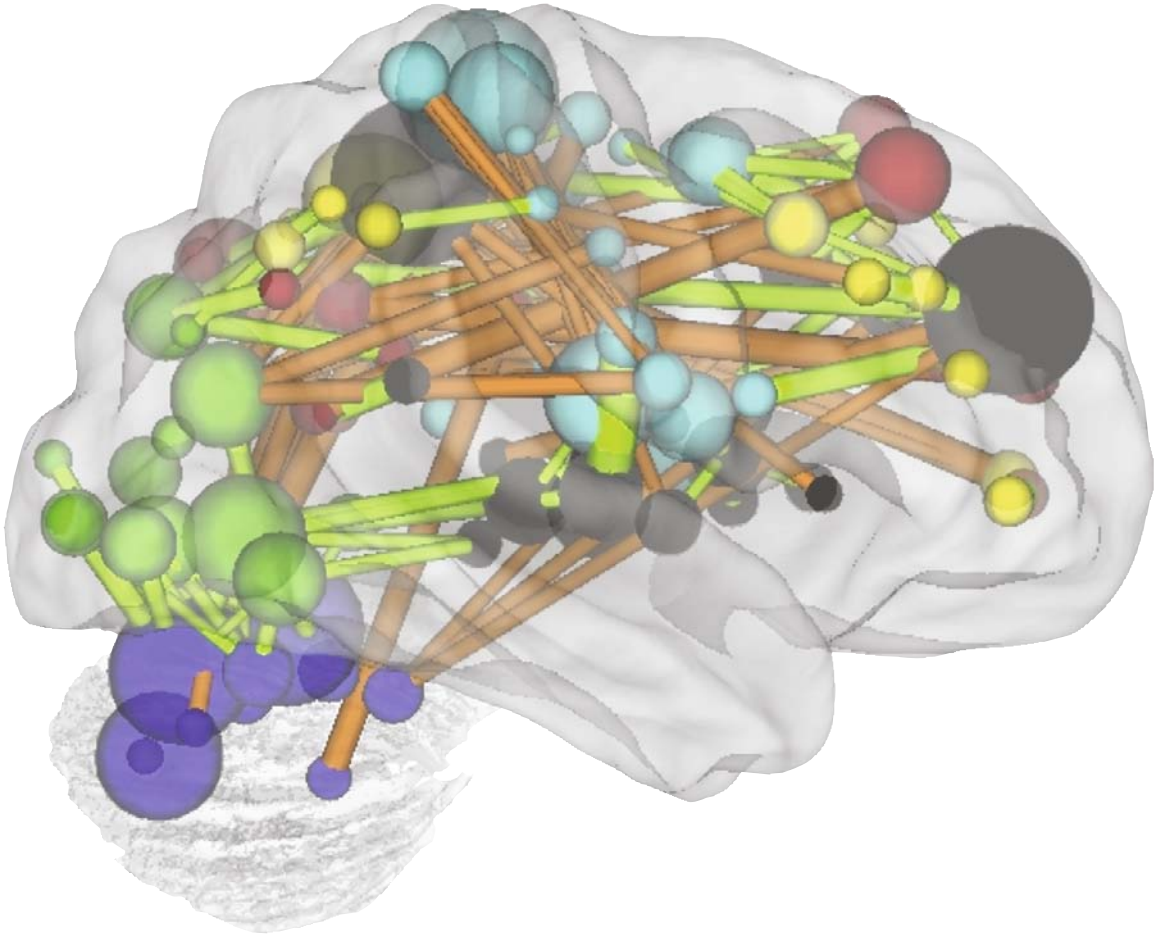
A diferencia de la formación de imágenes por difusión, técnica que traza enlaces físicos, estas cartografías muestran la interacción entre determinadas regiones cerebrales. Algunas áreas comparten una larga historia de trabajo en común para completar una tarea, pese a que no siempre se hallan conectadas por fibras nerviosas. Tales regiones funcionalmente relacionadas también tienden a activarse en tándem cuando el cerebro descansa. Ambas imágenes muestran compilaciones de escáneres de RM de una persona en reposo.

El diagrama superior muestra cómo imágenes por RMf pueden predecir la edad de un cerebro. El color de una esfera refleja su función (procesar datos sensoriales); el tamaño, su poder predictivo. El grosor de una línea que enlaza zonas en interacción muestra la precisión con la que la fuerza o debilidad de esta conexión predice cierta edad. Los enlaces en color naranja se vuelven más fuertes a medida que el encéfalo envejece; los de color verde claro, en cambio, se debilitan con el tiempo.

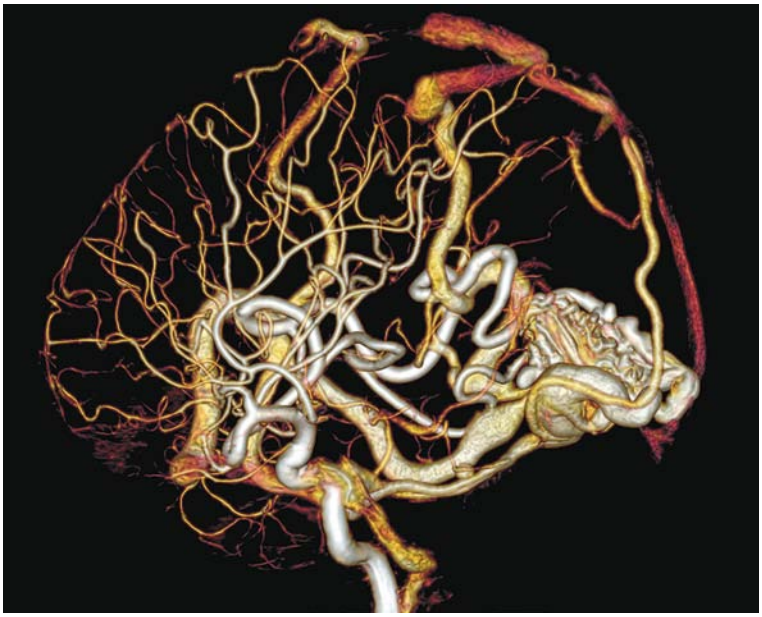
La actividad de las áreas cerebrales cambia de manera constante según distintos patrones. La imagen de abajo condensa estas dinámicas fluctuantes en una sola imagen. El área amarilla que rodea la esfera verde pequeña, que se cree implicada en el procesamiento visual, se activa en sincronía con las áreas que aparecen en amarillo y rojo. Cuando el área que envuelve la esfera verde se acelera, las regiones verdes y púrpuras presentan menos actividad, y viceversa.



CORTESIA DE MATTHEW GLASSERY DAVID VAN ESSEN / UNIVERSIDAD DE WASHINGTON EN ST. LOUIS



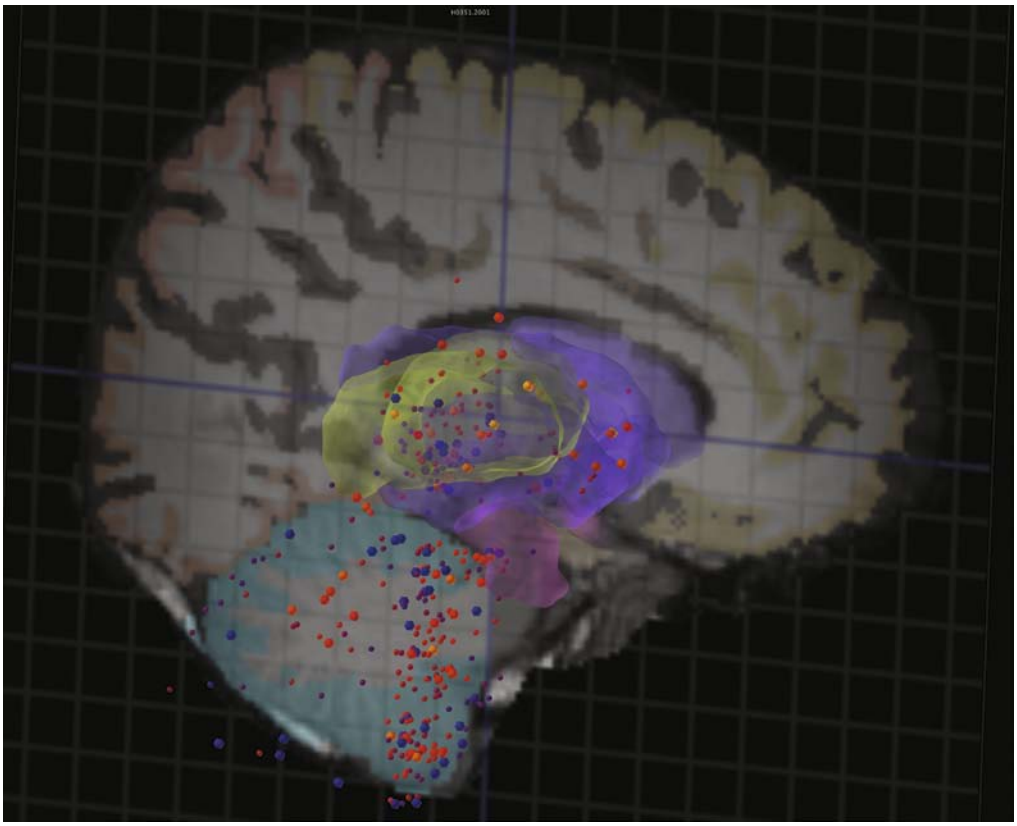
CORTESÍA DE SCIENCE/AAAS



ISTOCK / AKESAK

ANGIOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

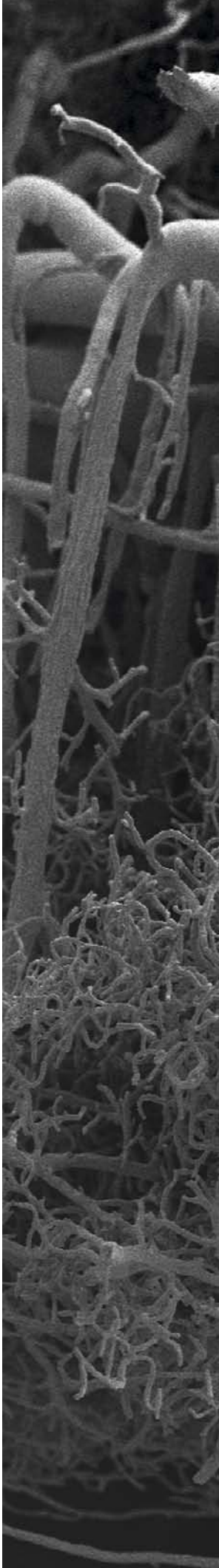
Este tipo de RM se usa para el estudio de los vasos sanguíneos. Un pigmento líquido inyectado en el torrente sanguíneo ayuda al escáner de resonancia magnética a registrar el flujo sanguíneo a través de venas y arterias con más viveza.



CORTESÍA DE THE ALLEN INSTITUTE FOR BRAIN SCIENCE

CARTOGRAFÍA DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

El atlas del cerebro humano del instituto Allen para la Ciencia del Cerebro cataloga los genes cerebrales en funcionamiento. Los puntos muestran la expresión de *gpr88*, un gen muy activo en el núcleo estriado. Dicha región cerebral (*púrpura*) se halla implicada en el movimiento. Las nubes azul claro y amarillas indican el cerebelo y el estriado, respectivamente. Los colores de las esferas señalan los niveles de actividad: la expresión es baja en los puntos azules y alta en los rojos. El *gpr88* se considera una posible diana farmacológica para tratar trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson.



CORTESÍA DE MARISA ORTEGA Y ALFONSO RODRÍGUEZ-BAEZA / UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

MICROSCOPÍA

Trazar el flujo de la sangre a través del cerebro constituye un pilar principal de la neurociencia moderna; además, resulta clave para elucidar la estructura de los órganos. Los vasos sanguíneos microscópicos, mostrados en la imagen con la ayuda de un microscopio electrónico de barrido, aportan al cerebro energía y nutrientes. Las ramas superiores se dividen en pequeños capilares que distribuyen la sangre al resto del cerebro.

RESONANCIA MAGNÉTICA Hace unos cien años, el neuroanatomista alemán Korbinian Brodmann dividió el cerebro humano en 43 áreas. Aún hoy, los neurólogos se orientan sobre esta base. Mas el futuro se dibuja diferente: los investigadores prevén trazar, mediante tomografía por resonancia magnética de alta densidad, mapas cerebrales detallados y personalizados de personas vivas

Cartografía cerebral en vivo

STEFAN GEYER Y ROBERT TURNER

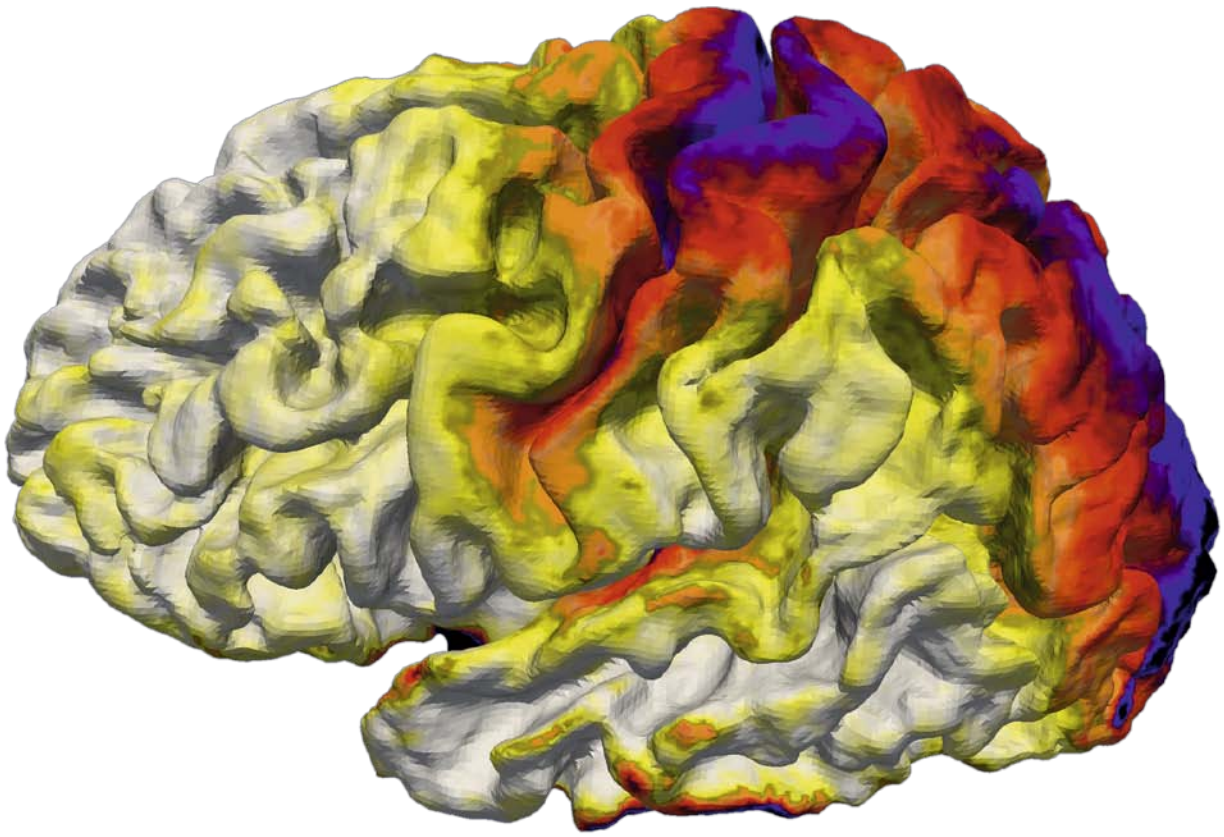
Observar el cerebro mientras piensa forma parte de un antiguo sueño de los investigadores. En los últimos años, merced a los extraordinarios avances en las neurociencias, esta ambición se está convirtiendo en una realidad. Las técnicas de imagen modernas, entre las que destaca la tomografía por resonancia magnética funcional (RMf), permiten una visión cada vez más detallada de lo que sucede en los procesos cerebrales. ¿Qué ocurre en nuestro cerebro cuando vemos, oímos, sentimos, hablamos, aprendemos, tenemos sensaciones o, en general, pensamos?

Dónde se localizan estas funciones constituye otra pregunta igual de fascinante. Todavía en el siglo XIX, los investigadores sostenían una visión holística. Concebían el cerebro como una unidad, como un todo sin divisiones demostrables en la corteza cerebral que permitieran hablar de módulos diferenciados por su estructura y función. Por el contrario, según la doctrina de la localización, en el cerebro impera la distribución de trabajos: determinadas regiones de la corteza cerebral, con distintas estructuras, asumen funciones específicas. Así, los centros visuales se alojan en sitios diferentes al centro auditivo o del habla.

Desde hace más de cien años se impone esta última perspectiva entre los científicos. A principios del siglo XX, los anatomistas Korbinian Brodmann (1868-1918), Cécile Vogt (1875-1962) y Oskar Vogt (1870-1959) comenzaron a estudiar de manera sistemática la estructura de la corteza cerebral. Por aquel entonces, las técnicas de estudio de los tejidos (histología) y la microscopía ya permitían preparar cortes del tejido cerebral con escasas milésimas de milímetro de espesor, así como teñirlos y estudiarlos bajo el microscopio. A los investigadores les llamó la atención que el grosor, la estructura, la densidad

LOS AUTORES

Stefan Geyer investiga en el departamento de neurofísica del Instituto Max Planck de Ciencias Neurológicas y de la Cognición de Leipzig, centro que dirige *Robert Turner*. Agradecen a Katja Reimann y colaboradores del Instituto Paul Flesching para la Investigación Cerebral de la Universidad de Leipzig los cortes histológicos; también a Marcel Weiss, Robert Trampel, Christine Lucas Taardif y Pierre-Louis Bazin (del Instituto Max Planck de Ciencias Neurológicas y de la Cognición de Leipzig) por las imágenes de tomografía por resonancia magnética.



CORTESÍA DE CHRISTINE LUCAS TARDIF Y PIERRE-LOUIS BAZIN, INSTITUTO MAX PLANCK PARA LA COGNICIÓN HUMANA Y CIENCIAS DEL CEREBRO, LEIPZIG

Mediante la tomografía por resonancia magnética de alta intensidad, los investigadores del Instituto Max Planck de Ciencias Cognitivas y de Neurología en Leipzig han conseguido visualizar la estructura de las vainas de mielina en el cerebro. Las longitudes de onda de los colores del espectro (un degradado de rojo a anaranjado, a amarillo... hasta azul) revelan la abundancia de mielina. Las zonas en azul son las más mielinizadas.

de componentes y la estratificación de las células (citoarquitectura) en la corteza cerebral variaba de unos lugares a otros. Lo mismo ocurría con la forma y la estructura de la envoltura de mielina, sustancia que cubre una parte de las prolongaciones neuronales. Es decir, con la mieloarquitectura.

La observación de diferencias en la estructura fina del cerebro posibilitaron, en un principio, definir las áreas corticales con una estructura bastante homogénea y unos límites más o menos definidos. De acuerdo con un principio básico de la biología, las diferencias de disposición reflejan, asimismo, disimilitudes funcionales (y viceversa). ¿Desempeñan las áreas corticales funciones especiales? De ser así, ¿cuáles son?

Los primeros cartógrafos

Entre los primeros que se plantearon esa cuestión se encontraban, de nuevo, Cécile y Oskar Vogt. La pareja de científicos se interesó tanto por la corteza cerebral humana como por la de otros primates. Con el fin de estudiar la función de áreas cerebrales concretas, aplicaban estimulación eléctrica sobre la superficie cerebral de animales. Luego, cortaban los tejidos cerebrales en rodajas y los teñían para, finalmente, comparar la citoarquitectura y la mieloarquitectura de esos cortes con los resultados que habían obtenido a través de la estimulación eléctrica. Les llamó la atención que la estimulación de la superficie cerebral a uno y otro lado del límite estructural del área producía movimientos distintos. Este hallazgo les confirmó sus sospechas: las diferencias microestructurales tenían una importancia funcional.

Los descubrimientos de los Vogt iniciaron, en la primera mitad del siglo xx, la edad de oro de la investigación tanto de la citoarquitectura como de la mieloarquitectura. En un corto espacio de tiempo surgieron distintas cartografías de la corteza cerebral humana basadas en la microestructura, como la de Alfred Walter Campbell, datada en 1905; la de Grafton Eliot Smith, de 1907, las que el matrimonio Vogt elaboró a lo largo de diversos años (1910, 1911 y 1919), y la de Constantin von Economo y Georg Koskinas, de 1925. No obstante, el mapa cerebral más famoso corrió a manos del neuroanatomista y psiquiatra alemán Korbinian Brodmann. Tras casi una década de intenso trabajo en el laboratorio berlinés de Cécile y Oskar Vogt, Brodmann publicó sus hallazgos en 1909 bajo el título de *Principios de un método compara-*

tivo de localización en la corteza cerebral basado en la arquitectura celular.

El interés central de Brodmann era conocer el trasfondo biológico evolutivo en el desarrollo de la corteza cerebral, razón por la que incluyó el adjetivo «comparativo» en el título de su libro. No solo cartografió la corteza cerebral de los humanos (*Homo sapiens*), sino también la de otros ocho mamíferos, entre estas, la del erizo (*Erinaceus europaeus*) y la de primates no humanos de las familias de los titíes (*Callitrichidae*) y de los macacos (*Cercopithecidae*). Descubrió que algunas áreas corticales aparecían en casi todas las especies que investigaba. Asimismo, constató que a lo largo del desarrollo evolutivo se habían ido diferenciando otras regiones cerebrales y añadido otras nuevas, cual un árbol que a lo largo de la evolución se ha ido ramificando. Brodmann definió 43 áreas en la corteza cerebral humana, todas ellas con una arquitectura celular diferente.

Hace tiempo que el mapa cerebral de Brodmann constituye un clásico de la neurobiología. A pesar de los nuevos descubrimientos, los neurólogos actuales siguen utilizando la nomenclatura de Brodmann para designar las áreas funcionales del cerebro. De esta forma, el área 4 sirve de sinónimo para la corteza motora primaria que dirige los movimientos voluntarios; la 17, por su parte, se refiere a la corteza visual primaria. Cualquier estudiante de medicina debe conocer el mapa y memorizar las áreas más importantes.

Sin embargo, desde el punto de vista de la neurociencia moderna, el mapa de Brodmann ha perdido valor como indicador de módulos funcionales de la corteza cerebral. Las técnicas actuales permiten subdividir en áreas funcionales diferentes regiones que Brodmann consideraba homogéneas. El área 19, que el anatomista alemán situaba en el lóbulo occipital, se halla compuesta por un complejo mosaico de regiones de la corteza visual extraestriada. Cada una de estas pequeñas áreas procesa aspectos específicos de la percepción visual consciente.

En síntesis: Mapeo en directo

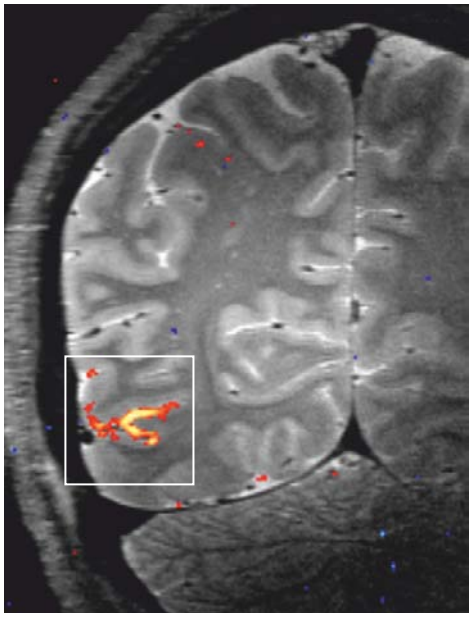
1 La división de la corteza cerebral en áreas se basa en las diferencias que presenta la estructura del cerebro. Hasta hace poco, esto solo podía averiguarse a través de la investigación post mórtem.

2 En la actualidad, la tomografía por resonancia magnética de alta intensidad permite conocer una parte de la microestructura cerebral en personas vivas.

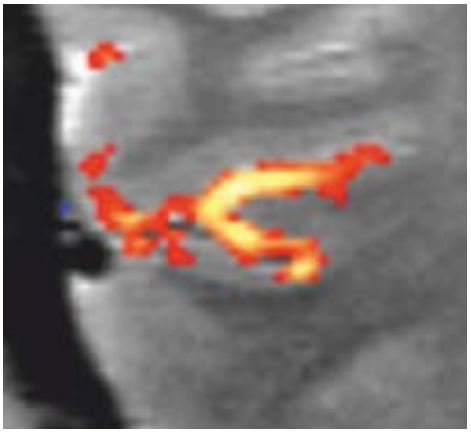
3 Se trata del primer paso hacia una cartografía individual del cerebro: en combinación con la tomografía por resonancia magnética funcional, en un futuro será posible asociar áreas cerebrales determinadas a funciones concretas.

En la profundidad de los surcos

Otra limitación que presenta el mapa de Brodmann es que muestra la topografía de las áreas que se hallan en la superficie cortical, sin ofrecer ninguna información sobre sus características en la profundidad de los surcos, donde se alojan entre la mitad y dos tercios de la corteza cerebral humana. Por último, todos los mapas cerebrales clásicos son representaciones esquemáticas: ilustran solo la topografía de un cerebro concreto. Sin embargo, los patrones de surcos y circunvoluciones cerebrales varían de un individuo a otro. Incluso los cerebros de gemelos univitelinos (genéticamente idénticos) presentan claras



CORTESÍA DE ROBIN HEIDEMANN, SIEMENS HEALTHCARE



La tomografía por resonancia magnética funcional permite detectar señales de activación (*en color*) ante un estímulo visual en movimiento. Hasta ahora, los investigadores solo las podían asignar a surcos y circunvoluciones, no a áreas corticales concretas.

diferencias. En otras palabras, existe una considerable variabilidad de la situación, el tamaño y la extensión de una determinada área de Brodmann entre los distintos cerebros. Nada de todo esto aparece en el mapa clásico.

Hasta ahora solo se podían asignar las activaciones que se observaban mediante RMf a los surcos y circunvoluciones del cerebro, es decir, a la macroanatomía de la corteza cerebral. No se podía, pues, representar la microestructura (en consecuencia, tampoco las áreas del mapa de Brodmann). Aunque existe una excepción: la estría de Gennari. Se trata de un marcador estructural de la corteza visual primaria (área 17 del mapa de Brodmann). Precisamente las áreas definidas según su microestructura corresponden a unidades funcionales de la corteza cerebral. Un hallazgo que, después de los trabajos pioneros de los Vogt, han confirmado muchos investigadores. Por ello, no resulta extraño que los intentos de asociar la función en exclusiva a la estructura macroanatómica resulte defectuosa y haya dado lugar a numerosos resultados contradictorios.

Sería un hito científico trazar un mapa individual exacto de la microestructura de la corteza cerebral de una persona viva y solaparlo con la actividad funcional de su cerebro. Si se consiguiera, permitiría encontrar la respuesta a cuestiones fundamentales: ¿se activa solo un área cerebral concreta cuando llevamos a cabo una tarea motora, sensorial o cognitiva determinada o se extiende la activación a las regiones vecinas?

Tras la huella de la estructura fina del cerebro

Los tomógrafos por resonancia magnética con imanes de potencia elevada permiten, por primera vez, trazar una imagen de la estructura fina del cerebro en personas vivas. Una novedosa técnica de neuroimagen reproduce el espesor de las vainas de mielina a partir de un parámetro especial de la señal de la resonancia magnética: el tiempo longitudinal de relajación (T1).

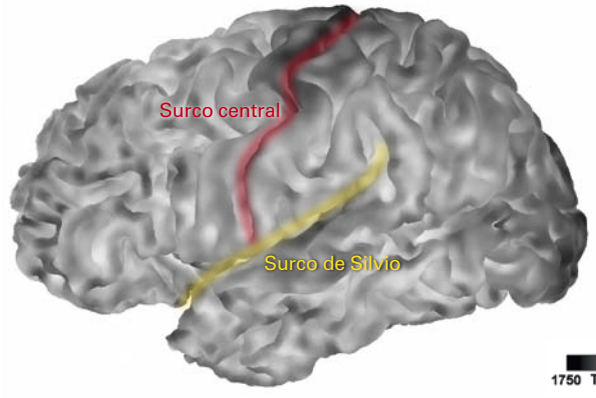
T1 depende del entorno molecular de los átomos de hidrógeno, cuyos núcleos son «excitados» por los pulsos magnéticos. El componente no hidrosoluble de la mielina acorta el tiempo de recuperación de la magnetización, lo cual se refleja en el escáner en forma de grados de luminosidad (*abajo*).

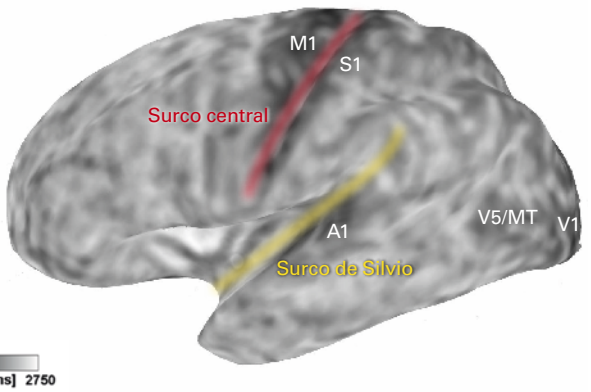
Las zonas oscuras con bajos valores de T1 representan una alta densidad de fibras mielinizadas. Ello se aprecia en la corteza motora primaria (*M1*), en la corteza somatosensorial (*S1*), en la auditiva (*A1*) y en la visual (*V1*). Asimismo, aparece muy mielinizada el área *V5/MT*, especializada en el procesamiento de los estímulos visuales móviles.

Mientras que el mapa de Brodmann muestra solo la superficie del cerebro, la tomografía por resonancia magnética de alta intensidad permite observar los surcos cerebrales (*abajo, derecha*).

CORTESÍA DE STEFAN GEYER

Este tomógrafo por resonancia magnética pesa 37 toneladas. Crea un campo magnético de 7 teslas, lo que corresponde a 130.000 veces el campo magnético terrestre. Todo el espacio se protege con 362 toneladas de hierro.





DE: «MICROSTRUCTURAL PARCELLATION OF THE HUMAN CEREBRAL CORTEX», S. GEYER, R. TURNER. SPRINGER, BERLIN HEIDELBERG 2013; CORTESÍA DE STEFAN GEYER

El máximo logro sería conseguir una representación fiable y, sobre todo, precisa de los límites de cada área en un cerebro vivo. En los últimos años se han realizado numerosos avances técnicos que nos han acercado en gran medida a este ambicioso objetivo. Un aspecto esencial han sido las innovaciones en el *hardware* del escáner de la tomografía por resonancia magnética. Los escáneres que se usan habitualmente presentan un campo con una potencia de «solo» 1,5 teslas. Hoy ya existen escáneres con imanes de una potencia de campo de 7 teslas. Ello significa alrededor de 140.000 veces el campo magnético terrestre.

En combinación con bobinas de radiofrecuencia de alta sensibilidad, es posible obtener, en pocos minutos, imágenes estructurales de cerebros vivos con una resolución de 0,5 milímetros, así como imágenes funcionales con una resolución de menos de un milímetro. Otro importante avance es el tiempo de relajación longitudinal T1 (tiempo T1), un parámetro de la tomografía por resonancia magnética que muestra el espesor de las vainas de mielina en la corteza cerebral y, con ello, ofrece una aproximación de la mieloarquitectura. Técnicas especiales de neuroimagen mediante tomografía por resonancia magnética permiten medir el tiempo T1 y confeccionar un «cartografía T1» tridimensional de la corteza cerebral.

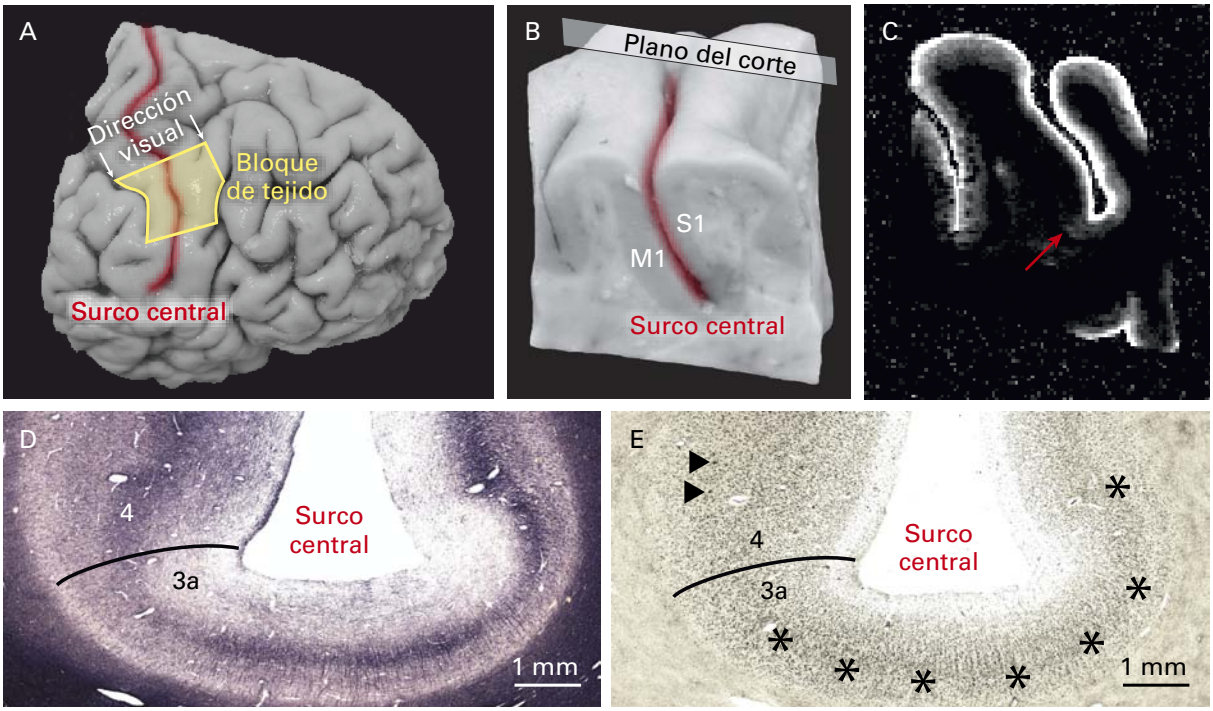
No se trata de universos paralelos

Por el contrario, mediante la tomografía por resonancia magnética resulta prácticamente imposible representar la microestructura citoarquitectónica sobre la que descansa el mapa de Brodmann. Sin embargo, como ya insistieron Cécile y Oskar Vogt en su época, existe una correspondencia topográfica exacta entre los límites de las áreas cerebrales basados en las diferencias mieloarquitectónicas y los límites trazados según la citoarquitectura. La mieloarquitectura y la citoarquitectura no cons-

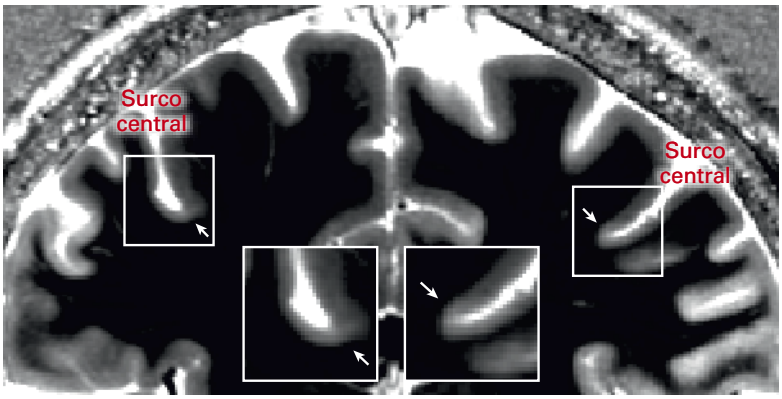
El estudio histológico apoya los datos de neuroimágenes

De un cerebro fijado post mórtem (*A*) se extrae un bloque de tejido a nivel del surco central (*B*); a continuación, se escanea durante varias horas mediante un tomógrafo de resonancia magnética de alta intensidad. Las diferencias en el contraste T1 (*C*) indican un cambio en la mieloarquitectura y, con ello, el límite (*flecha roja*) entre el área 4 (corteza motora primaria) y la 3a (corteza somatosensorial).

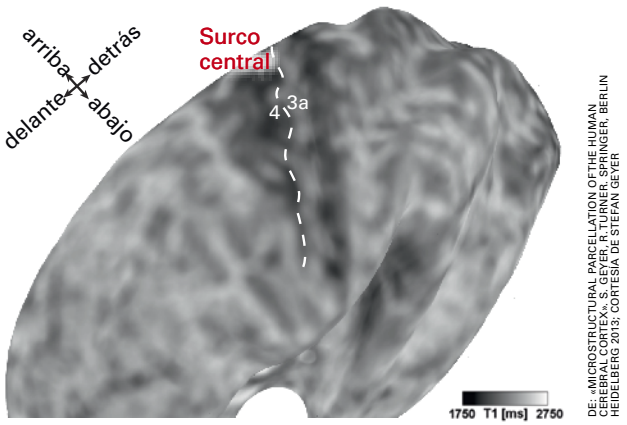
El estudio histológico apoya el resultado. Las imágenes inferiores muestran cortes de esta región: en la tinción inmunohistoquímica (*D*) puede apreciarse la distribución de las proteínas mielínicas básicas. Estos marcadores de la mielina aumentan de manera destacada más allá de los límites del área 4. En (*E*), los cuerpos celulares aparecen resaltados: en el paso al área 4, la sustancia gris aumenta de espesor, desaparece la capa nuclear interna (*) y se encuentran grandes células piramidales (*puntas de flecha negras*).



DE: «MICROSTRUCTURAL PARCELLATION OF THE HUMAN CEREBRAL CORTEX», S. GEYER, R. TURNER. SPRINGER, BERLIN HEIDELBERG 2013, P. 247-248; CORTESÍA DE STEFAN GEYER



La neuroimagen de un cerebro vivo no permite una resolución tan alta como la que ofrece la del tejido cerebral de un cadáver, ya que la persona a quien se le practica la tomografía permanece acostada solo unos 50 minutos en el tubo del escáner. Sin embargo, el «mapa de T1» puede compararse con el cerebro post mórtem (*C en el recuadro* «El estudio histológico apoya los datos de neuroimágenes»). Las flechas en la imagen de la izquierda y la línea de trazos en la de la derecha muestran el lugar donde la mielina aumenta de forma brusca, con lo que marca el límite entre las áreas 4 y 3a de Brodmann.



tituyen universos paralelos: son dos puntos de vista del mismo universo microestructural del cerebro humano.

Por este motivo describimos nuestra nueva técnica basada en la imagen de la tomografía por resonancia magnética como una suerte de «cartografía de Brodmann in vivo», pese a las desemejanzas en el espesor de la envoltura de mielina que se halla en la corteza del cerebro vivo. La novedosa técnica permite distinguir, en directo, áreas muy mielinizadas (las cortezas motora primaria, auditiva y visual, entre otras) de regiones vecinas que presentan una menor mielinización.

En los últimos años hemos desarrollado un método para comparar con precisión los mapas de T1 basados en la mielina de cerebros vivos con los datos histológicos clásicos de tejidos post mórtem, método que nos permite fijar los límites exactos de las áreas cerebrales. Para ello se escanean, mediante tomografía por resonancia magnética de alta intensidad y durante varias horas, bloques de corteza cerebral humana fijados en formalina, con lo que se obtiene un mapa de T1 exacto. A continuación se practican cortes de pocas micras de grosor de los bloques y se tiñen histológicamente la mielina y los cuerpos celulares. La mieloarquitectura y citoarquitectura que aparecen se comparan con la «arquitectura T1».

En resumen, la cartografía in vivo se lleva a cabo en tres etapas: primero se determina la arquitectura T1 del área incluida en el bloque mediante la tomografía por resonancia magnética de alta intensidad; a continuación se define el área cortical en un ámbito histológico y, como último paso, se transfiere la arquitectura T1 al cerebro de una persona viva, de manera que se cartografía el área de forma individual y en vivo. Esta técnica ha permitido por primera vez trazar los límites funcionales importantes entre la corteza motora primaria (área 4 de Brodmann) y la somatosensorial (área 3a) en un cerebro vivo.

Un siglo después de la histórica publicación del mapa del cerebro post mórtem de Brodmann, se cierra ahora el círculo. O, dicho de otro modo, la técnica de «cartografía de Brodmann in vivo» mediante tomografía por resonancia magnética de alta intensidad abre la puerta a un mundo nuevo: a partir de la microestructura del cerebro vivo se pueden cartografiar con exactitud áreas cerebrales concretas. Se trata de un primer paso en el camino para alcanzar un mapa microanatómico personal del cerebro. Con él, algún día los neurólogos podrán asociar función y estructura cerebrales sin necesidad de basarse en los valores medios de una muestra de un grupo de personas, sino de forma individual y en vivo. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 69

PARA SABER MÁS

Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde. K. Brodmann. Barth, Leipzig, 1909.

Microstructural parcellation of the human cerebral cortex. From Brodmann's post-mortem map to in vivo mapping with high-field magnetic resonance imaging. S. Geyer et al. en *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 5, pág. 19, 2011.

Microstructural parcellation of the human cerebral cortex. S. Geyer y R. Turner. Springer, Berlín Heidelberg, 2013.

EN NUESTRO ARCHIVO

Una nueva cartografía del cerebro. Karl Zilles y Katrin Arnunts en *MyC* n.º 46, 2011.

Geografía genética del cerebro. Ed Lein y Mike Hawrylycz, *en este mismo número.*

Brodmann y la cartografía cerebral. José María Valderas, *en este mismo número.*

Tras las vías nerviosas de la sustancia blanca

Mediante animaciones por ordenador, los investigadores reconstruyen el curso de las vías nerviosas entre distintas áreas del cerebro. Las hebras policromadas de la imagen muestran el curso de las fibras nerviosas en una zona del cuerpo calloso, estructura que une los dos hemisferios cerebrales.

TENSOR DE DIFUSIÓN La imagen por tensor de difusión permite seguir el rastro de las moléculas de agua en el cerebro. Los investigadores descubren mediante esta técnica el curso de las fibras nerviosas que comunican diversas áreas cerebrales

RAINER GOEBEL Y JAN ZIMMERMANN

TODAS LAS IMÁGENES DE ESTE ARTÍCULO: CORTESÍA DE RAINER GOEBEL

LOS AUTORES

Rainer Goebel es profesor de ciencias neurológicas cognitivas en la Universidad de Maastricht. *Jan Zimmermann* trabaja en la misma universidad.

La tomografía por resonancia magnética (RM) supuso el comienzo de una nueva era en la investigación cerebral y la medicina. Incluso desde entonces resulta frecuente encontrar en periódicos y revistas de información general imágenes en color de los escáneres funcionales del cerebro. Por el contrario, una variante de la RM ha tomado un camino más discreto dentro y fuera de los laboratorios de neurología, a pesar de su también exitosa trayectoria. Se trata de la imagen por tensor de difusión (TD).

Esta técnica permite obtener información sobre el lugar donde se hallan las fibras nerviosas en la sustancia blanca. Formadas por haces de axones (largos apéndices que parten de los somas neuronales), estas vías conectan diversas áreas cerebrales, un sistema parecido al correo por tubos neumáticos que se utiliza en algunos supermercados para transportar el dinero de las cajas en distancias cortas. En los últimos quince años, estudios con ITD han demostrado hasta qué punto la estructura y densidad de estas redes resultan decisivas para numerosas funciones humanas: desde la motilidad, pasando por capacidades cognitivas (entre otras, la lectura y el cálculo), hasta la creatividad y la inteligencia. De hecho, en algunas enfermedades, caso de la esquizofrenia, aparecen alteraciones en las conexiones nerviosas de la sustancia blanca.

La ITD se basa en la imagen por difusión ponderada que mide el movimiento de las moléculas de agua en el tejido. Para ello, el tomógrafo emite pulsaciones de ondas electromagnéticas que el tejido devuelve como un «eco» de intensidad variable según la velocidad de las partículas de agua. De esta manera pueden reconocerse grandes haces de fibras nerviosas, ya que el fluido se desplaza con mayor rapidez a lo largo de los axones que en otras direcciones.

Con una única medición de ITD, el escáner capta la difusión en varios millones de puntos del encéfalo. Para ello, el cerebro se divide en una infinidad de pequeños cubos de pocos milímetros de lado, los cuales reciben el nombre de «vóxeles» por analogía con los píxeles bidimensionales. Capa a capa, el aparato de neuroimagen registra el movimiento de las moléculas de agua en cada uno de estos elementos espaciales. Ya que solo permite medir una dirección de la difusión, la toma se lleva a cabo repetidas veces en orientaciones distintas.

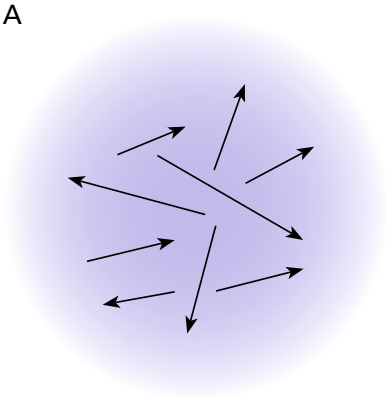
En síntesis: El rastro del agua

1 La imagen por tensor de difusión (IDT) es una variante de la tomografía por resonancia magnética. Esta técnica mide el movimiento de las moléculas de agua en el cerebro.

2 El agua acostumbra a difundirse en la dirección del eje longitudinal cuando se encuentra en largas prolongaciones celulares, como las de las neuronas. Ello permite visualizar las fibras nerviosas en la sustancia blanca.

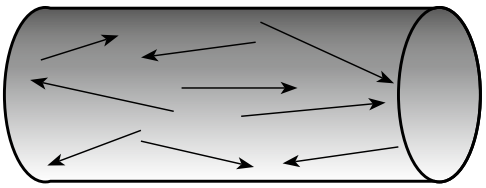
3 Este método facilita el estudio de las conexiones entre diversas áreas del cerebro, así como el diagnóstico de algunas enfermedades neurológicas. También se utiliza para la preparación de intervenciones quirúrgicas complejas.

A

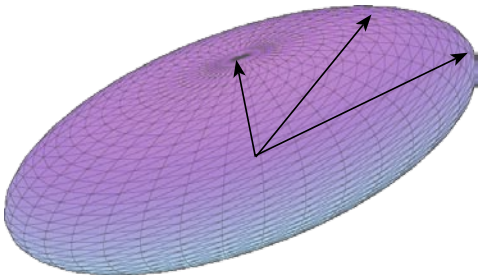


Las moléculas de agua se encuentran en constante movimiento. Si estas no topan con una barrera que les impida el paso, se expanden por igual en todas direcciones (*flechas en A*). Por el contrario, si en su camino se encuentran con membranas celulares (por ejemplo, en los extensos y finos apéndices de las neuronas), se mueven preferentemente a lo largo de la fibra (*B*). La difusión en las fibras nerviosas suele visualizarse como un elipsoide (*C*), cuya forma queda determinada por las direcciones en que se desplazan las moléculas de agua. La orientación del eje longitudinal coincide con la dirección predominante.

B



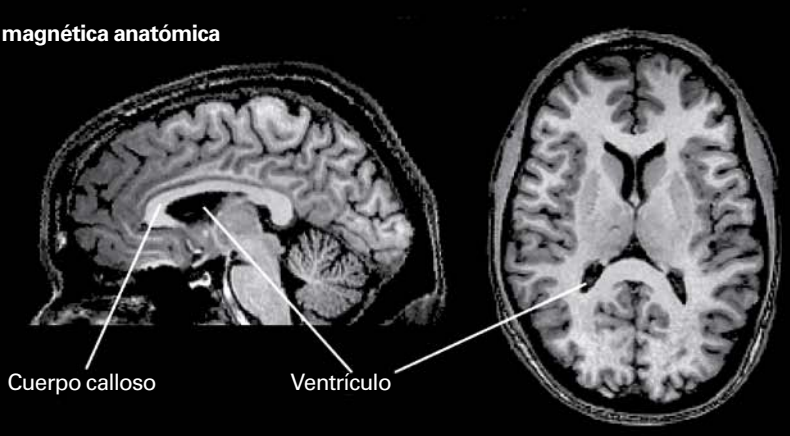
C



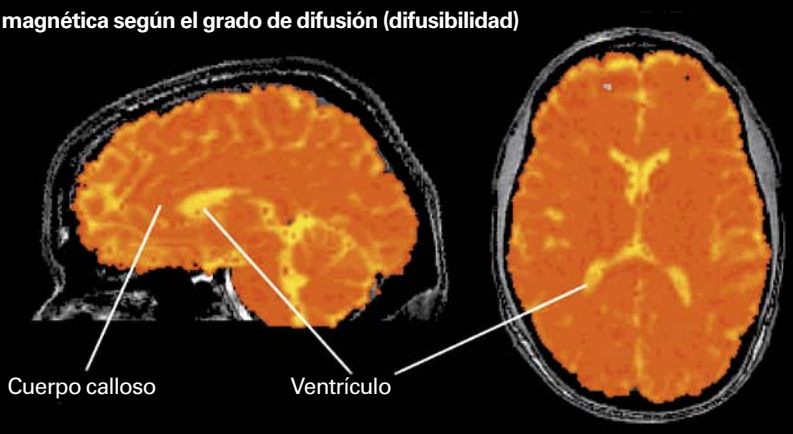
Agua en el cerebro

Con ayuda de la resonancia magnética por tensor de difusión, los investigadores pueden determinar dos magnitudes. La difusibilidad indica la intensidad del movimiento de las moléculas de agua. En áreas donde existen pocas barreras que se interpongan a su paso, caso de los ventrículos (espacios vacíos del cerebro), la difusibilidad resulta muy alta (*manchas amarillas claras en los cortes cerebrales centrales*). Por el contrario, resulta menor en las regiones que presentan numerosos obstáculos a la difusión, como ocurre en las fibras nerviosas del cuerpo calloso (*manchas anaranjadas en las imágenes centrales*). La anisotropía es una medida de la preponderancia de una dirección de la difusión. En regiones cerebrales con gran abundancia de fibras, caso del cuerpo calloso, la anisotropía alcanza valores más elevados (*manchas amarillas claras en las imágenes inferiores*) que en áreas donde el agua se distribuye más uniformemente (*áreas anaranjadas*).

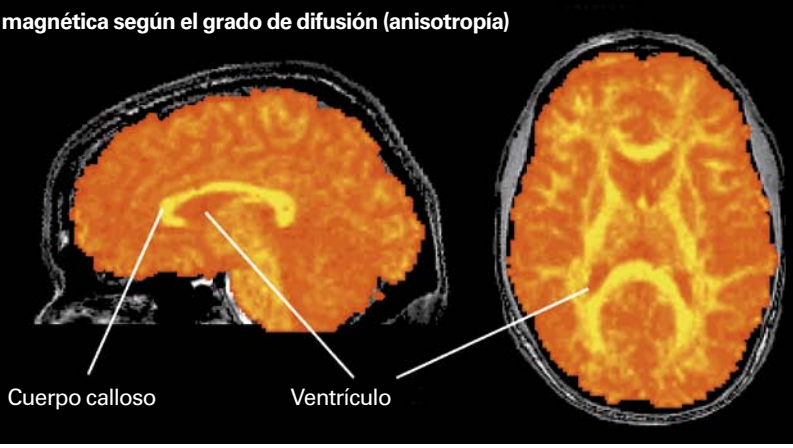
Resonancia magnética anatómica

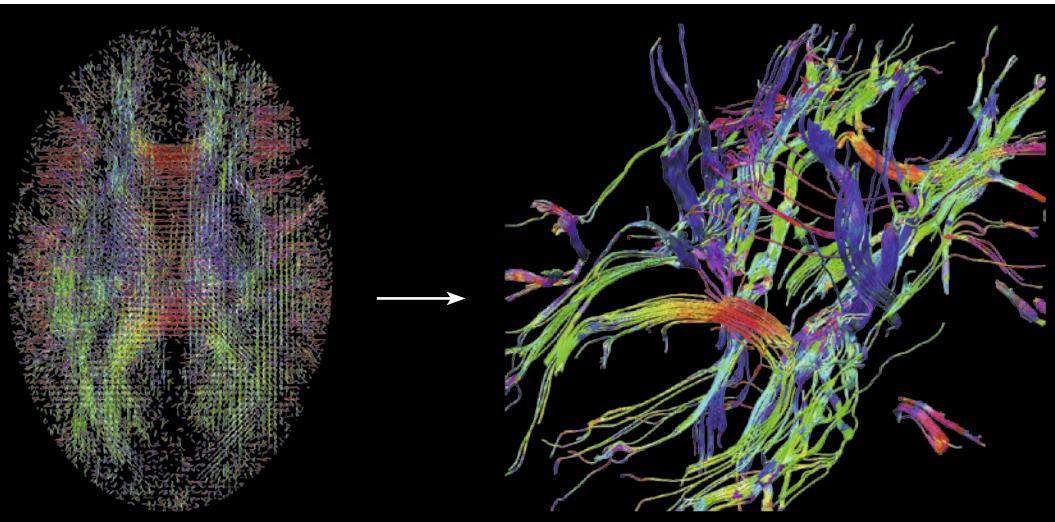


Resonancia magnética según el grado de difusión (difusibilidad)



Resonancia magnética según el grado de difusión (anisotropía)





Tensores (eje principal)

Fibras nerviosas reconstruidas

Seguimiento de las fibras

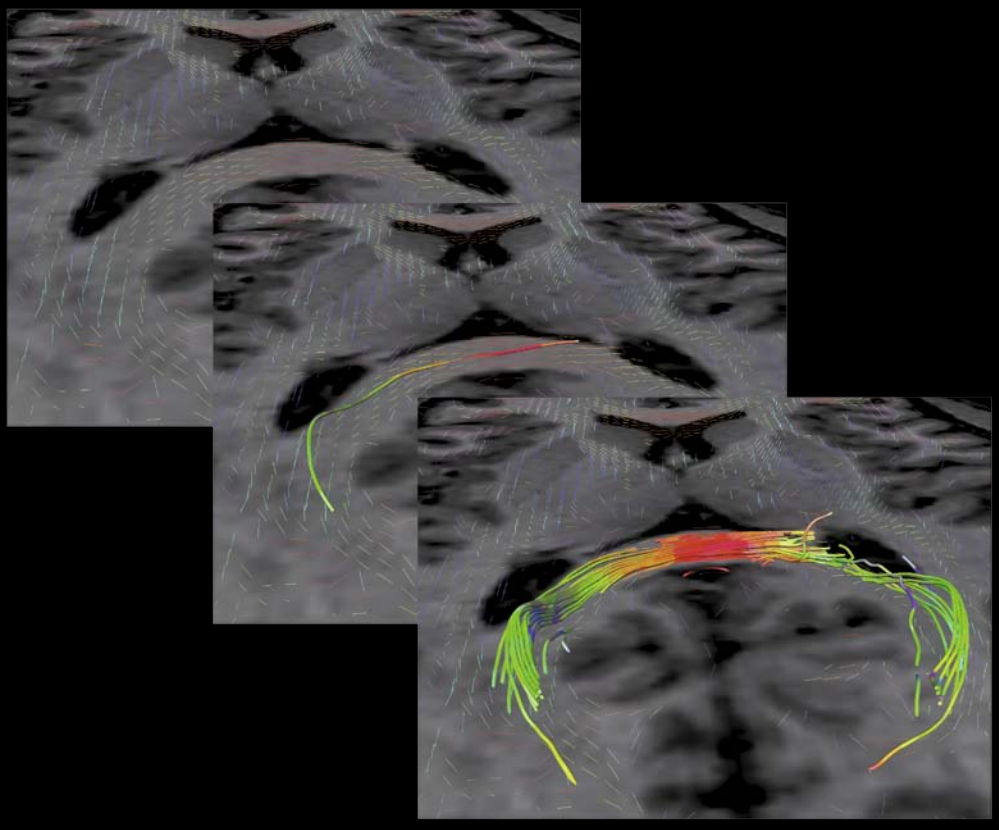


Imagen en 3D

Para representar las fibras nerviosas que unen diversas regiones cerebrales, la tomografía por resonancia magnética mide la dirección del movimiento del agua en varios millones de lugares del cerebro. La imagen superior izquierda muestra los ejes de difusión (tensores) en un corte cerebral; los diferentes colores indican la dirección del movimiento del agua en cada punto. Con ayuda de estos datos, un ordenador reconstruye corte a corte el haz de fibrillas (*imagen inferior*) hasta obtener una imagen tridimensional (*arriba a la derecha*).

EN BREVE

Un **vóxel** es el elemento en forma de cubo más pequeño de los que componen una imagen en 3D. Es el equivalente tridimensional a un píxel.

Por **tensor** se entiende un objeto matemático que se imagina de forma sencilla como una ordenación multidimensional de valores numéricos.

La **difusibilidad** describe el grado del movimiento de las moléculas en un líquido.

La **anisotropía fraccional** constituye una medida que indica el predominio de una determinada dirección en el movimiento de un líquido.

De ese modo se averigua para cada vóxel la velocidad con la que se desplaza el líquido celular en la dirección estudiada. Los investigadores suelen visualizar estos valores en forma de elipsoide, que matemáticamente puede expresarse como un tensor tridimensional (de ahí el nombre de la técnica). Si en un vóxel las moléculas de agua se desplazan por igual en todas direcciones, el elipsoide se transforma en esfera. Si, por el contrario, predomina una determinada dirección de la difusión, la forma se alarga y la orientación de su eje longitudinal coincide con la dirección del movimiento del agua.

A partir del tensor calculado en cada vóxel pueden deducirse diversas magnitudes. Su tamaño global delata la difusibilidad media, es decir, la velocidad a la que se desplazan las moléculas de agua. Esta depende, entre otros factores, de que ciertos obstáculos (por ejemplo, membranas celulares) entorpezcan su camino. De este modo, en los espacios cerebrales huecos, como los ventrículos, la difusibilidad del líquido cerebral resulta harto elevada, pues rara vez se topan las moléculas de agua con barreras. En las sustancias gris y blanca, por el contrario, la velocidad es inferior, pues en estos lugares aparecen numerosas membranas por el camino.

¿Caos u orden?

El tensor permite, asimismo, sacar conclusiones sobre el predominio de una dirección determinada de la difusión. Se habla aquí de la medida de la anisotropía fraccional (AF). Su valor es tanto mayor cuanto más paralelamente se hallan dispuestas en un vóxel las barreras de difusión (membranas celulares). En las estructuras tubulares, caso de los haces de fibras en la sustancia blanca, la anisotropía fraccional aparece elevada; en estructuras esferoides, como los cuerpos celulares de la sustancia gris, dichos valores son más bajos.

Con el fin de reconstruir una fibra nerviosa concreta, un programa de ordenador se encarga de buscar un vóxel con un valor alto de AF y de determinar el eje longitudinal del correspondiente tensor. Su orientación indica el curso que sigue la correspondiente fibra nerviosa. En el algoritmo se repite lo mismo, con la dirección de los vóxeles limítrofes, hasta que llega a un punto en el que la anisotropía fraccional cae por debajo de un valor predeterminado. Ello ocurre cuando una fibra nerviosa termina o pasa a la sustancia gris donde se hallan los somas. En este momento, el programa busca un nuevo vóxel con un alto valor de AF. De nuevo, empieza el trayecto.

La imagen del tensor puede determinar la dirección de un movimiento de difusión, mas no informa sobre el sentido en que se desplazan las moléculas de agua a lo largo de ese eje. Para ello, el ordenador reconstruye las fibrillas en dos direcciones y funde las imágenes en un fascículo completo. Se obtienen impresionantes modelos tridimensionales de fibras nerviosas en el cerebro.

Los médicos utilizan con frecuencia la anisotropía fraccional que proporciona la ITD para medir la integridad y capacidad funcional de las vías nerviosas en la sustancia blanca, características que permiten diagnosticar determinadas enfermedades neurológicas. El grupo dirigido por Laurie Cutting, de la Escuela de Medicina Johns Hopkins en Baltimore, demostró que niños con dificultad para la lectura presentaban una AF disminuida en áreas que ejercen una función importante en el habla. En la esquizofrenia, el mismo valor también aparece reducido en la sustancia blanca de las regiones frontales responsables del control cognitivo.

Cuando se sospecha un ictus cerebral, los neurólogos utilizan las imágenes obtenidas por tensor de difusión para el diagnóstico precoz, pues la difusibilidad cae de forma mensurable en los tejidos del cerebro afectados pocos minutos después del infarto. El método encuentra, asimismo, aplicación en la preparación de intervenciones quirúrgicas complejas: con el objetivo de evitar importantes lesiones en vías nerviosas durante la intervención, los cirujanos reconstruyen previamente su curso mediante la ITD.

Cableado de la psique

La imagen por tensor de difusión se emplea cada vez con mayor frecuencia en los estudios de psicología. En 2005, Naama Barnea-Goraly y sus colaboradores, de la Universidad Stanford, demostraron que la anisotropía fraccional dependía directamente del desarrollo de las capacidades cognitivas. Los investigadores se percataron de que, en el curso del desarrollo infantil, los valores de la AF aumentaban en la zona del cuerpo calloso y las áreas del lóbulo frontal anterior, entre otras.

Dichas regiones prefrontales de la corteza cerebral participan en el desarrollo de la memoria operativa, el control de la conducta y la dirección de la atención, procesos que los niños dominan a medida que van madurando. Los autores relacionaron el aumento de la AF en

el cuerpo calloso con los avances en la adquisición de capacidades motoras del niño, las cuales requieren más conexiones cruzadas entre las dos mitades del cerebro. Según encontró en 2009 el grupo de Natalie Zahr, también de Stanford, el retroceso de las capacidades cognitivas y motoras en la vejez se halla relacionado con la degeneración de las fibras nerviosas en la sustancia blanca.

Además, la IDT contribuye de forma progresiva en la investigación de las bases neurológicas de determinadas características de la personalidad. En 2008, Michael Cohen y sus colegas de la Universidad de Bonn descubrieron que tanto la tendencia a buscar nuevas experiencias como la dependencia del reconocimiento social guardaban relación con la formación de fibras nerviosas concretas. Por su parte, el grupo de Hikaru Takeuchi, de la Universidad Tohoku de Sendai, asoció la creatividad de un grupo de personas con la integridad de la sustancia blanca en ciertas regiones del cerebro: el lóbulo frontal anterior, los ganglios basales y la zona de transición del lóbulo temporal al parietal, entre otras.

Pese a que el uso de la técnica de imagen por tensor de difusión se encuentra hoy por hoy muy extendido, presenta todavía algunos inconvenientes. Si durante la sesión el paciente mueve la cabeza, aunque sea solo un poco —algo difícil de evitar en niños y enfermos—, los valores aparecen alterados. También el propio proceso de la RM, poco refinado, o la sensibilidad a los campos magnéticos suponen un desafío para los investigadores. Numerosos grupos de todo el mundo se esfuerzan en minimizar estos efectos durante la medición o mediante la cuidadosa reelaboración de los algoritmos.

Debe tenerse en cuenta que el seguimiento de las fibras nerviosas a través del ordenador tan solo ofrece una reconstrucción: el resultado no se corresponde siempre exactamente con las auténticas vías neuronales en el cerebro. Con un tamaño de los vóxeles de varios milímetros cúbicos es posible que las fibras más finas no puedan analizarse. A menudo no puede reconocerse si algunas fibras se cruzan en un vóxel o simplemente toman contacto y luego siguen trayectos diferentes.

Para conseguir resultados más exactos en el seguimiento de las fibras nerviosas, se han desarrollado mejores métodos. Mediante procedimientos como las «imágenes de bolas Q» se intenta captar en un vóxel no uno, sino varios ejes de difusión de manera simultánea. En todo caso, la obtención de la imagen se prolonga en el tiempo, pues el escáner ha de analizar un centenar de direcciones de difusión en comparación con las seis que registra la ITD estándar.

Prueba de calidad

Mediante los fantomas de ITD puede valorarse la calidad de la reconstrucción de los algoritmos de las vías nerviosas. Para ello, los investigadores reproducen en el laboratorio diversos trayectos: vacían un tubo lleno de fibras de poliéster y líquido en una sustancia portadora, de modo que las fibras puedan cruzarse o contactar unas con otras. A continuación, sitúan este modelo (fantoma) en el escáner, donde el ordenador analiza el comportamiento de las fibras.

Otra posibilidad de investigar el seguimiento de las fibras nerviosas consiste en el método de trazado. En este caso, se inyecta un pigmento en determinadas regiones de un cerebro muerto. A lo largo de varios meses, el tinte pasa a través de los axones de la materia blanca a otras regiones cerebrales; finalmente, se secciona el encéfalo en finos cortes y se registran las fibras nerviosas tintadas.

Los neurocientíficos guardan muchas esperanzas en la combinación de la imagen por tensor de difusión con otras técnicas En la actualidad, se dispone de dos opciones principales para investigar las conexiones nerviosas en el cerebro: por una parte, los métodos estructurales basados en estudios anatómicos como la ITD; por otra, el análisis matemático de las señales del electroencefalograma o de las imágenes por resonancia magnética funcional, que traduce las conexiones funcionales entre diversas regiones cerebrales. Los datos anatómicos pueden servir a los científicos para comprobar los algoritmos utilizados en estudios funcionales.

En este contexto, los investigadores de varias universidades, en colaboración con el proyecto Conectoma Humano, intentan cartografiar las principales conexiones nerviosas entre las diversas áreas del cerebro humano mediante, entre otros métodos, la ITD. Gracias a esta ambiciosa iniciativa, los científicos y los médicos podrán disponer, en un futuro, de un complejo diagrama de conexiones que les permitirá localizar las vías de comunicación entre cada una de las regiones cerebrales. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 62

PARA SABER MÁS

MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. P. Basser et al. en *Biophysical Journal*, vol. 66, págs. 259-267, 1994.

White matter development during childhood and adolescence: A cross-sectional diffusion tensor imaging study. N. Barnea-Goraly et al. en *Cerebral Cortex*, vol. 15, págs. 1848-1854, 2005.

Connectivity-based segregation of the human striatum predicts personality characteristics. M. X. Cohen et al. en *Neuroscience*, vol. 12, págs. 32-34, 2008.

White matter structures associated with creativity: Evidence from diffusion tensor imaging. H. Takeuchi et al. en *Neuroimage*, vol. 51, págs. 11-18, 2009.

Problem solving, working memory, and motor correlats of association and commissural fiber bundles in normal aging: A quantitative fiber tracking study. N. M. Zahr et al. en *Neuroimage*, vol. 44, págs. 1050-1062, 2009.

White matter microstructural differences linked to left perisylvian language network in children with dyslexia. S. L. Rimrodt et al. en *Cortex*, vol. 46, págs. 739-749, 2010.

SUSCRÍBETE a Investigación y Ciencia...

Ventajas para los suscriptores:

- **Envío** puntual a domicilio
- **Ahorro** sobre el precio de portada
  ~~82,80 €~~ 75 € por un año (12 ejemplares)
  ~~165,60 €~~ 140 € por dos años (24 ejemplares)
- **Acceso gratuito** a la edición digital de los números incluidos en la suscripción (artículos en pdf)

... y recibe gratis 2 números de la colección TEMAS

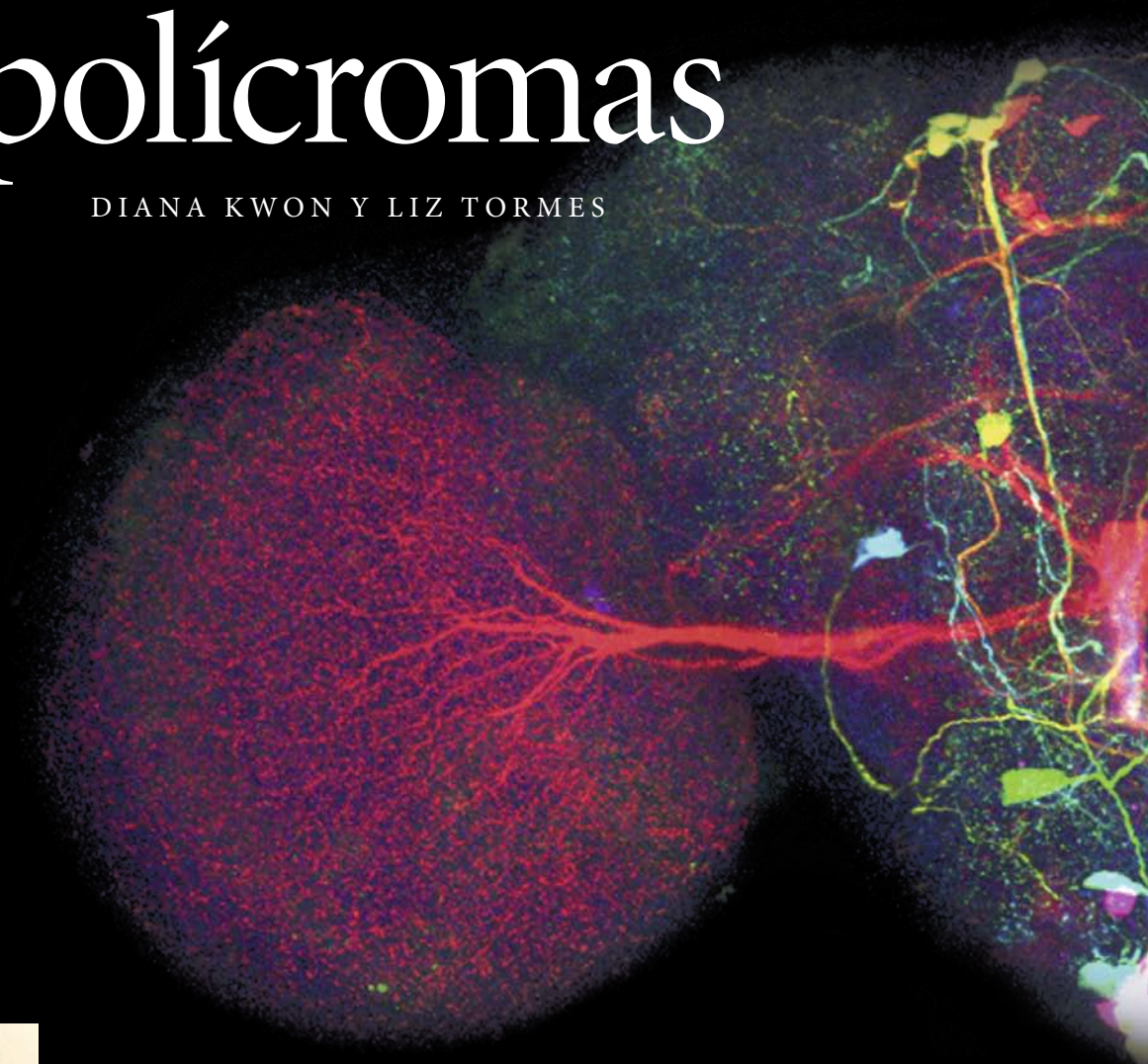
www.investigacionyciencia.es/suscripciones

Teléfono: +34 934 143 344

CEREBROIRIDISCENCIA La técnica Brainbow arroja luz sobre la función y el desarrollo de los circuitos neuronales

Conexiones cerebrales polícromas

DIANA KWON Y LIZ TORMES



LAS AUTORAS

Diane Kwon es periodista científica.
Liz Tormes es reportera gráfica en *Scientific American*.

Manchas fucsia, rayas carmesí y algo de gris pardo. Cuando esta deslumbrante exhibición de color se obtuvo por primera vez en el año 2007, los investigadores la describieron como una nueva técnica para entender la estructura cerebral. Cada tonalidad ponía de manifiesto una neurona. Mediante la inserción de genes de bacterias, corales o medusas para codificar tres proteínas fluorescentes en células nerviosas de un ratón, neurocientíficos de la Universidad Harvard crearon neuronas que expresaban una combinación aleatoria de las proteínas. Estas combinaciones podían iluminar células con más de 90 colores, transformando imágenes científicas en sorprendentes obras de arte pictórico.

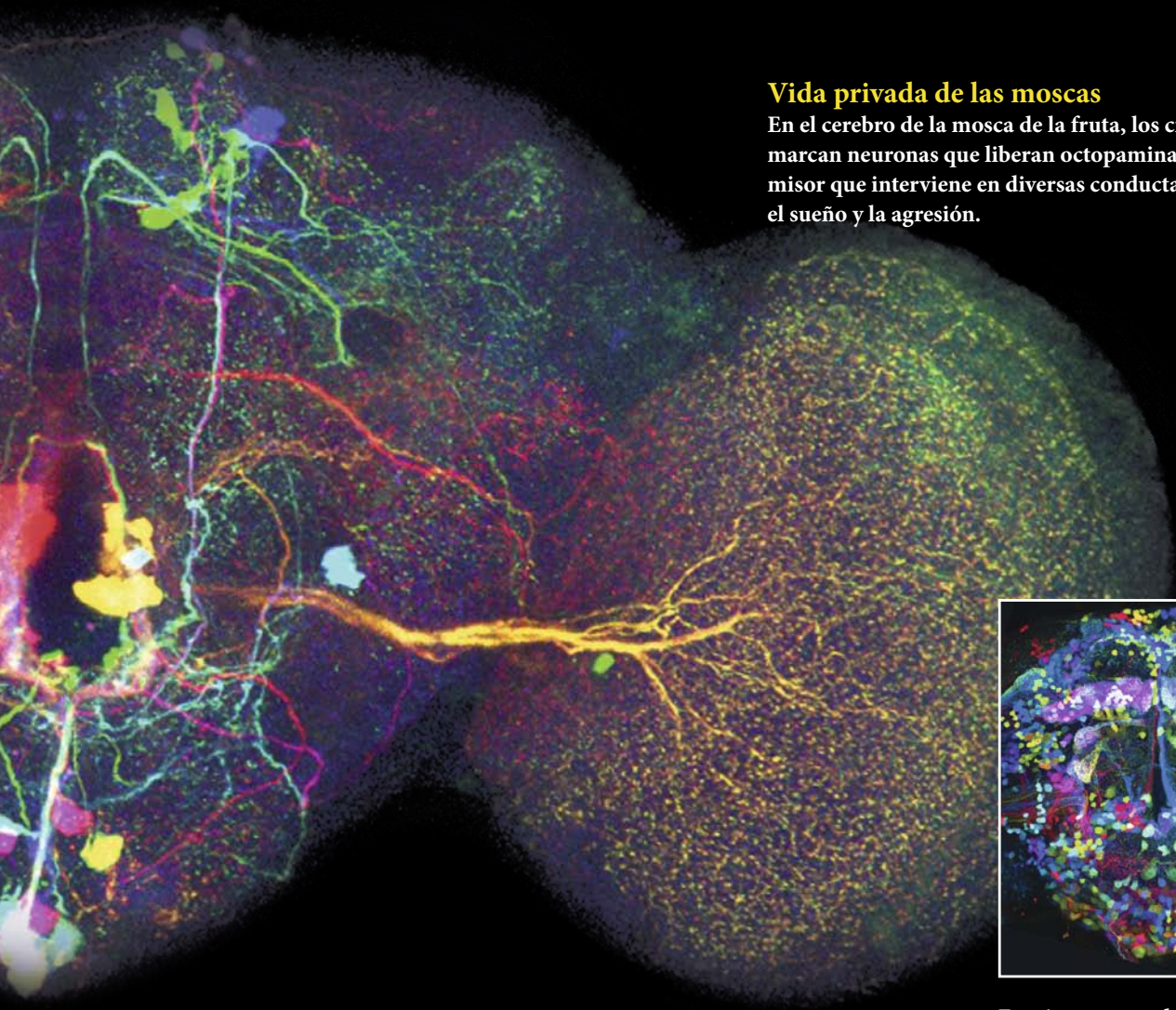
Originalmente ideada para cartografiar circuitos neuronales, algunos científicos creen hoy que esta técnica, conocida como Brainbow («cerebroiridiscencia»), resulta más apropiada para conseguir otros objetivos, como ofrecer un detallado panorama del funcionamiento de neuronas específicas y de sus variaciones en relación con conductas determinadas. Las células hijas de las neuronas «arcoíris» heredan el mismo color que sus progenitoras, lo que permite utilizar este método para estudiar cómo crecen y se desarrollan grupos celulares concretos. La presente colección de imágenes nos permite vislumbrar tales descubrimientos. ★

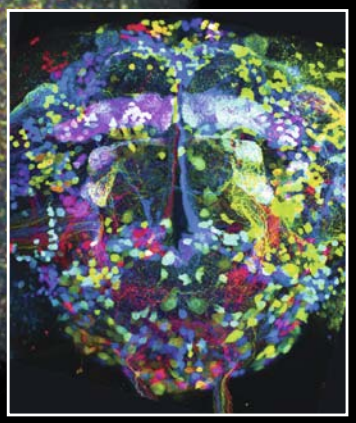
Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 83

© *Scientific American Mind*

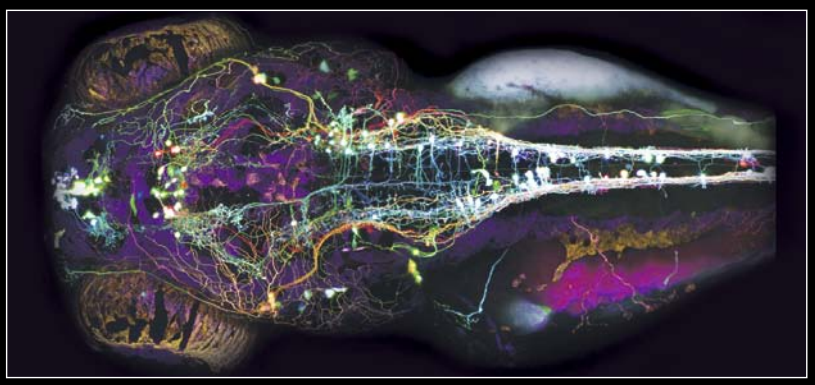
Vida privada de las moscas

En el cerebro de la mosca de la fruta, los científicos marcan neuronas que liberan octopamina, neurotransmisor que interviene en diversas conductas, entre ellas, el sueño y la agresión.



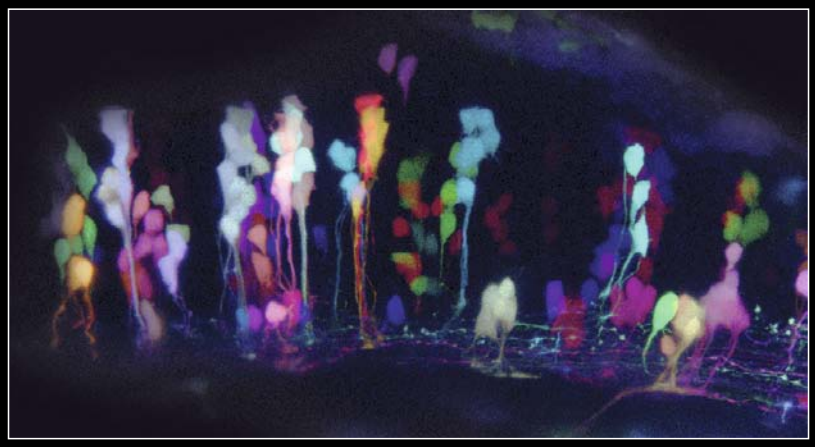


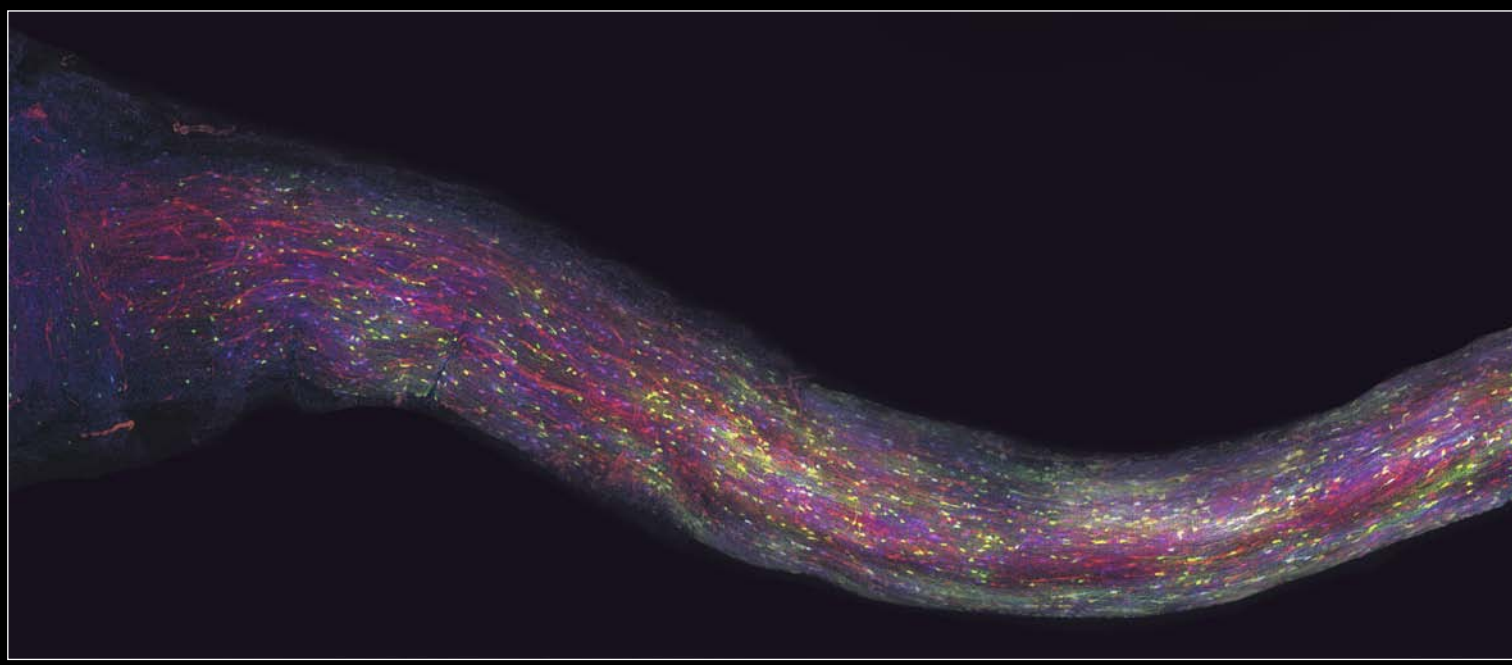
Esta imagen revela alrededor de 2000 neuronas que cumplen una función en la conducta de una mosca de la fruta macho durante el cortejo.



Una ventana al desarrollo

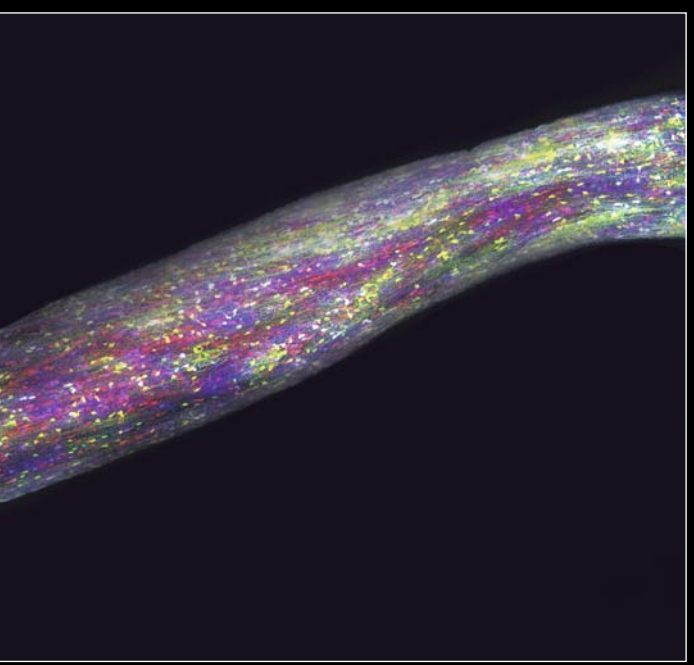
Los embriones de pez cebra son pequeños y transparentes, lo cual permite observar al microscopio animales vivos durante las primeras fases del desarrollo. La imagen de la derecha muestra una vista de cerca de un ventrículo cerebral de pez cebra, cavidad donde se forman las neuronas. Cada línea coloreada de manera uniforme y que se extiende de modo vertical incluye neuronas procedentes de la misma célula madre. La imagen superior expone la parte anterior (hasta la espina dorsal) del cuerpo de un pez con cinco días de vida.





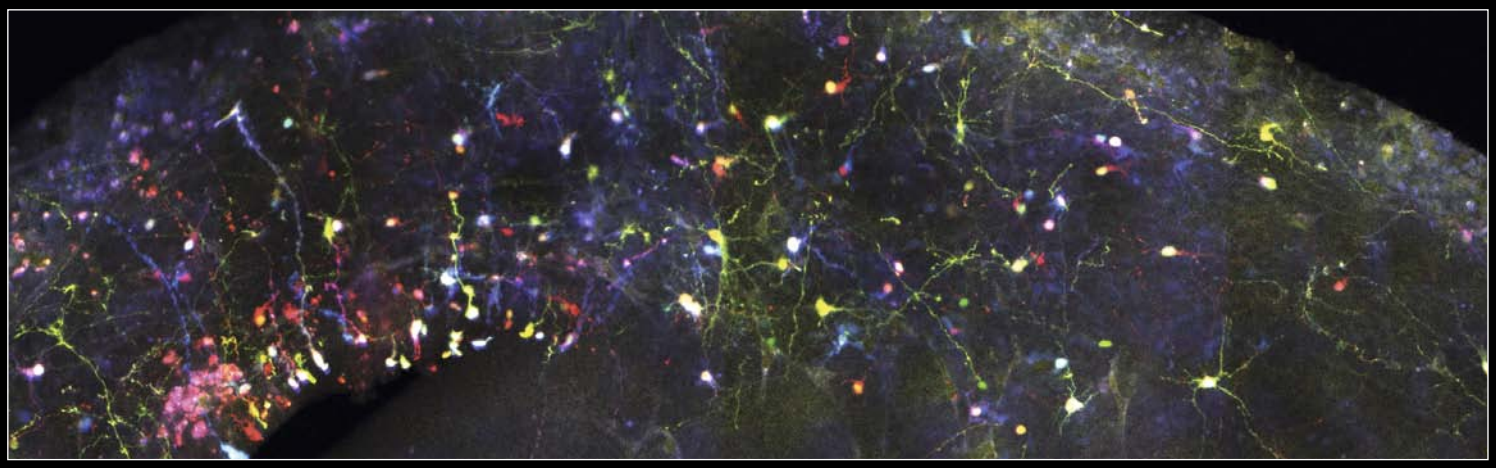
Neuronas originales

En la imagen superior aparecen células renales de un embrión humano. Se trata de una de las primeras demostraciones de la técnica Brainbow. Corría el año 2007.



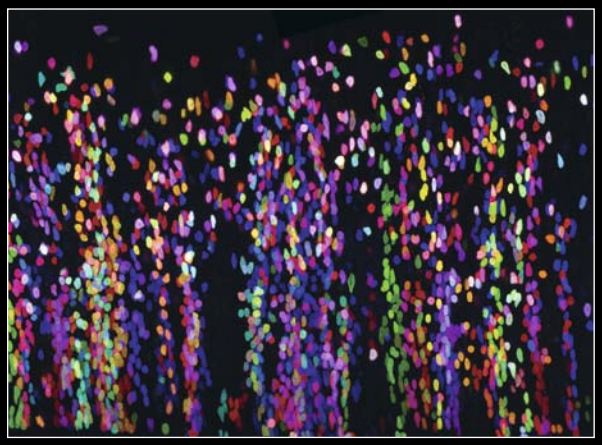
Fibra óptica

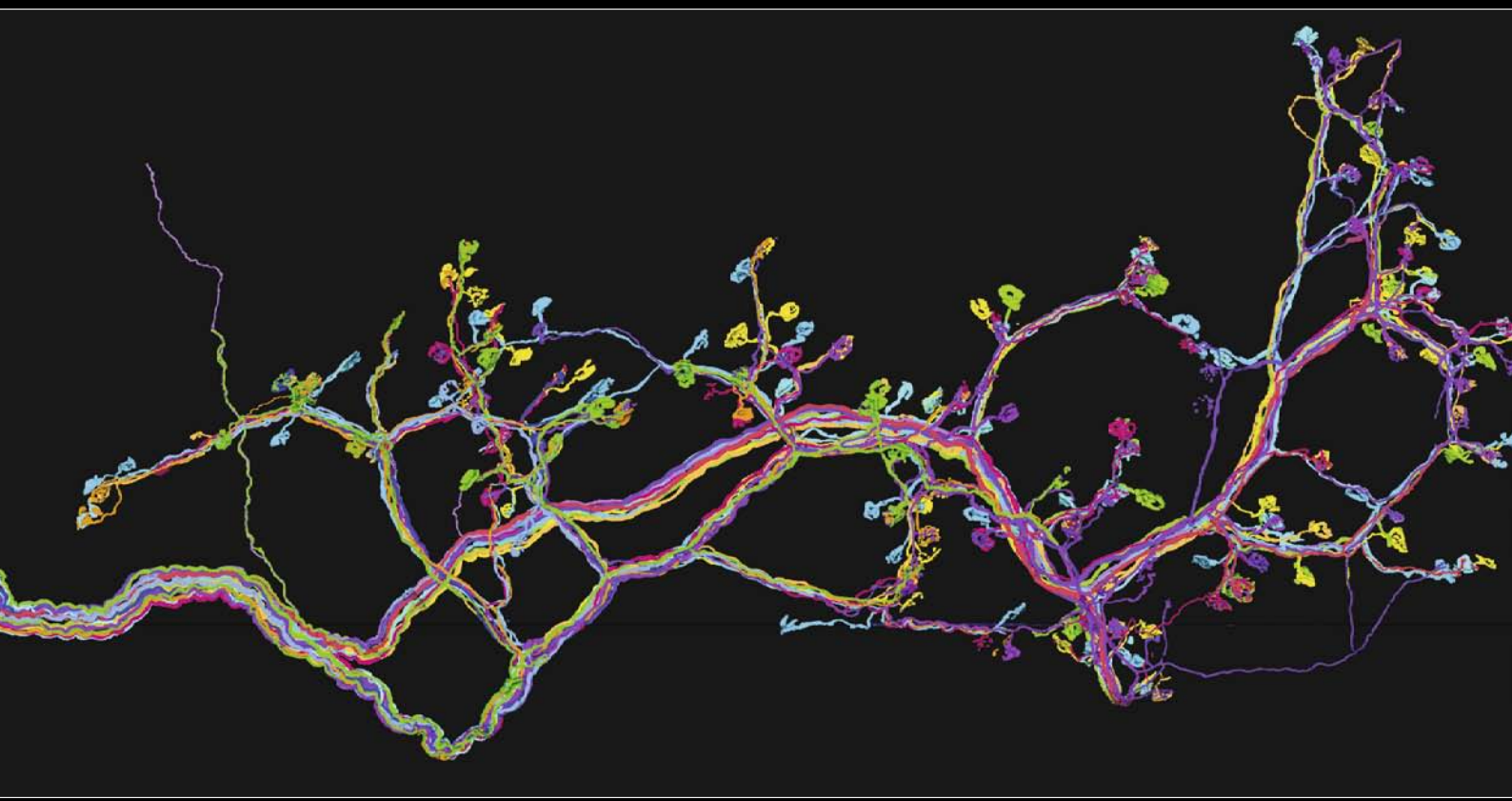
En este nervio óptico de ratón, las células teñidas de múltiples colores son oligodendrocitos que forman la capa de mielina (capa gruesa que rodea y protege los axones). En este caso, aísla las señales eléctricas propagadas desde los ojos al cerebro.

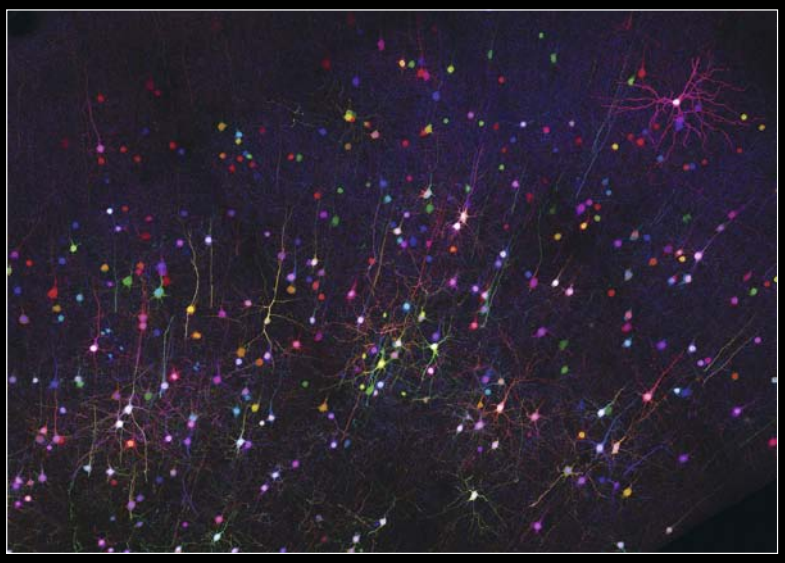


¿Pollo o huevo?

Los científicos utilizan las técnicas basadas en el método Brainbow para estudiar el desarrollo neurológico de los pollos. En la imagen superior aparecen marcadas las neuronas de un área cercana a la región frontal del cerebro en desarrollo de un embrión de pollo de 11 días de vida. Junto a estas líneas se observa la neurogénesis (crecimiento de nuevas neuronas) en la médula espinal de un pollo. El color de las células hijas coincide con el de su respectiva progenitora.

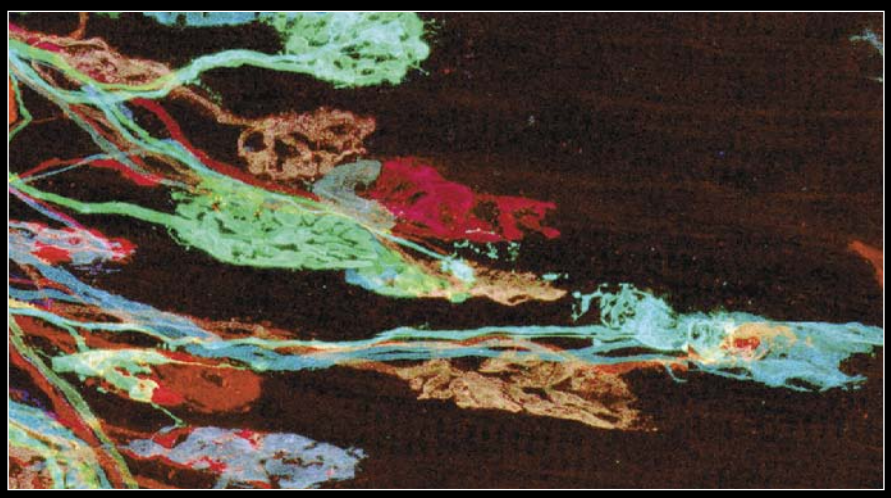






Corteza estrellada

Neuronas piramidales multicolores iluminan la corteza cerebral de un ratón. Estas neuronas forman parte del tipo más común de célula en el cerebro de los mamíferos. Se cree que estas neuronas intervienen en procesos cognitivos complejos.



Contactos gigantes

Los límites actuales de la tecnología dificultan observar las conexiones sinápticas entre las neuronas mediante la técnica Brainbow. Una excepción es la unión neuromuscular en un ratón, Estas dos imágenes exponen que las neuronas que conectan con las fibras musculares son grandes y escasas en número. Cada cinta de color representa una neurona motora que compite con sus vecinas hasta que solo una se mantiene en la sinapsis. Los investigadores combinan estas imágenes para obtener una vista más completa del circuito de una neurona motora *(imagen grande de la izquierda)*.

PARA SABER MÁS

Transgenic strategies for combinatorial expression of flourescent proteins in the nervous system. J. Livet et al. en *Nature*, vol. 450, págs. 56-62, 2007.

CLoNe is a new method to target single progenitors and study their progeny in mouse and chick. F. García-Moreno et al. en *Development*, vol. 141, págs 1589-1598, 2014.

Multiplex cell and lineage tracking with combinatorial labels. K. Loulier et al. en *Neuron*, vol. 81, págs. 505-520, 2014.

Multicolor analysis of oligodendrocyte morphology, interactios and development with Brainbow. L. Dumas et al. en *Glia*, págs. 899-717, 2015.

Brainbow: New resources and emerging biological applications for multicolor genetic labeling and analysis. T. A. Weisman y Y. A. Pan en *Genetics*, vol. 199, págs. 293-302, 2015.

EN NUESTRO ARCHIVO

Paisajes radiantes. Emily Harrison en *IyC,* febrero de 2008.

Arco iris neuronal. *MyC* n.º 62, 2013.

Un arcoíris de neuronas. T. Weissman en *MyC* n.º 72, 2015.

FUENTE DE LAS IMÁGENES
CORTESÍA DE PHUONG CHUNG Y JULIE H. SIMPSON (*mosca de la fruta*); ZACHARY TOBIAS, VENTRÍCULO DE PEZ CEBRA FOTOGRAFIADO EN EL LABORATORIO TAMILY A. WEISSMAN'S DE LA ESCUELA LEWIS & CLARK DE ARTE Y CIENCIAS (*neuronas de pez cebra*); CORTESÍA DE ALBERT PAN, COLEGIO DE MEDICINA DE GEORGIA, UNIVERSIDAD REGENTS DE GEORGIA (*cuerpo de pez cebra*); CORTESÍA DE ALAIN CHÉDOTAL INSTITUTO VISION, INSERM (*nervio óptico de ratón*); DE: «TRANSGENIC STRATEGIES FOR COMBINATORIAL EXPRESSION OF FLUORESCENT PROTEINS IN THE NERVOUS SYSTEM», POR JEAN LIVET ET AL., EN *NATURE*, VOL. 450; 1 DE NOVIEMBRE, 2007 (*células renales*); DE: «MULTIPLEX CELL AND LINEAGE TRACKING WITH COMBINATORIAL LABELS», POR KARINE LOULIER ET AL. EN *NEURON*, VOL. 81, N.º 3; 5 DE FEBRERO DE 2014 (INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA) (*neuronas piramidales de ratón*); CORTESÍA DE IAN BOOTHBY Y JEFF W. LICHTMAN UNIVERSIDAD HARVARD (*unión neuromuscular en ratón e imágenes de circuito motor*); DE «CLONE IS A NEW METHOD TO TARGET SINGLE PROGENITORS AND STUDY THEIR PROGENY IN MOUSE AND CHICK», POR FERNANDO GARCÍA MORENO ET AL. EN *DEVELOPMENT*, VOL. 141, N.º 7; 1 DE ABRIL DE 2014 (*neuronas cerebrales de pollo*); DE «MULTIPLEX CELL AND LINEAGE TRACKING WITH COMBINATORIAL LABELS», POR KARINE LOULIER ET AL. EN *NEURON*, VOL. 81, N.º 3; 5 DE FEBRERO DE 2014 (*neuronas de médula espinal de pollo*).

ATLAS GENÉTICO Los primeros mapas sobre la actividad de los genes en nuestro cerebro revelan cuán diferentes somos de los ratones y ponen en entredicho la teoría actual sobre el funcionamiento de nuestra materia gris

Geografía genética del cerebro

ED LEIN Y MIKE HAWRYLYCZ

A medida que leemos, nuestros ojos recorren esta página en búsqueda de pautas que nuestra mente dota de significado. Mientras tanto, el corazón se contrae y dilata, el diafragma sube y baja para regular la respiración, los músculos de la espalda se tensan para mantener la postura, y miles de otras tareas básicas de la vida consciente y subconsciente siguen su curso, todas bajo el control coordinado de unos 86.000 millones de neuronas y otras tantas células de soporte presentes en nuestro cerebro. Para los neurocientíficos, incluso el sencillo acto de leer una revista constituye una hazaña prodigiosa, tal vez uno de los enigmas más difíciles de resolver. En verdad, no podemos explicar cómo piensa el cerebro humano ni por qué un mono no puede razonar como lo hacemos nosotros.

A pesar de haber estudiado en profundidad el cerebro humano durante más de un siglo, los neurocientíficos todavía nos sentimos como exploradores que acabasen de alcanzar las costas de un continente recién descubierto. Los primeros que lo hicieron trazaron las fronteras y contornos más generales. A inicios del siglo XX, el científico alemán Korbinian Brodmann obtuvo cortes de cerebros humanos y los colocó bajo su microscopio para examinar la corteza cerebral, las capas externas de materia gris que controlan la mayor parte de la percepción, el pensamiento y la memoria. Dividió la corteza en varias docenas de regiones, según la topología del órgano y el aspecto que adquirían las células en cada una de ellas cuando se teñían con diferentes colorantes.

Poco a poco se fue viendo que cada región, cada conjunto de células, se encargaba de una serie concreta de funciones. Algunos pusieron en duda que una función estuviera restringida a una localización. Pero el modelo de parcelación se ha puesto de nuevo de moda con la aparición de nuevas herramientas, especialmente la resonancia magnética funcional (RMf), que registra las partes del cerebro que se «iluminan» (consumen oxígeno) cuando leemos, soñamos o incluso mentimos. Esta técnica se ha empleado para construir mapas que relacionan los datos de la RMf con el comportamiento humano.

Una nueva escuela de pensamiento, sin embargo, postula que el cerebro es más parecido a una red social informal que a una red con una división rígida del trabajo. Según esta visión, las conexiones de una neurona con otras, más que su ubicación, determinan su funcionamiento; y el que presenta cualquier región está muy influenciado por la experiencia pasada y la situación actual. De ser cierta esta idea, se esperaría observar actividad superpuesta entre las regiones cerebrales que controlan distin-

PÁGINA ANTERIOR: SCOTTY REIFSNYDER

En síntesis: Actividad genética diferente

1 Tras un descomunal esfuerzo, se ha logrado crear un «atlas» genético de nuestro cerebro. Para ello se ha cartografiado la actividad de todos los genes de seis cerebros humanos adultos.

2 El nuevo mapa revela profundas diferencias neurobiológicas entre los ratones y los humanos, lo que cuestiona el amplio uso de estos animales como modelo experimental de personas.

3 El atlas, junto con otros proyectos actuales para cartografiar en detalle la estructura del cerebro, servirá como punto de referencia en la búsqueda de las causas y curas de las enfermedades neurológicas.

tas tareas. Comprobar esta hipótesis entraña dificultad, ya que los circuitos nerviosos son difíciles de trazar y los miles de millones de neuronas humanas presentan tal vez 100 billones de conexiones, o sinapsis. Pero varios proyectos en marcha están desarrollando nuevas técnicas para llevar a cabo este trabajo.

En 2003, cuando el Proyecto Genoma Humano publicó la secuencia de nuestro ADN, nuestro grupo y colaboradores del Instituto Allen de Neurociencia, en Seattle, decidimos aprovecharnos de este catálogo de alrededor de 20.000 genes y de los sistemas de análisis genético para examinar el cerebro desde una nueva perspectiva. Nos dimos cuenta de que, si combinábamos las herramientas genéticas con las de neurociencia clásicas, podríamos adentrarnos en el continente inexplorado. De hecho, podríamos cartografiar las partes del genoma que se hallaban activas, y las que no, en todo el volumen del cerebro. De este modo, esperábamos que el mapa revelara un conjunto de genes distinto en la parte del cerebro responsable de la audición respecto al de las regiones del tacto, el movimiento o el razonamiento.

Nuestro objetivo, que hemos logrado después de casi una década, consistía en crear atlas tridimensionales que indicaran dónde operaban los genes en los cerebros de personas sanas y, por comparación, en ratones. Estos mapas moleculares aportan datos básicos muy valiosos sobre el cerebro, de la misma manera en que lo hizo la secuencia de ADN descrita por el Proyecto Genoma Humano. Confiamos en que tal avance acelere el progreso de la neurociencia y el descubrimiento de fármacos, a la vez que permita profundizar en el conocimiento de la estructura del cerebro.

Los mapas obtenidos en humanos y ratones ya han dado algunas sorpresas. Una importante es que, aunque cada persona es única, los patrones de actividad de los genes se asemejan mucho de un cerebro a otro. A pesar de nuestras diferencias, los humanos compartimos una geografía genética común en nuestros cerebros. Lo que es más, en un mismo individuo no hallamos grandes variaciones entre las acciones de los genes del hemisferio izquierdo y el derecho. Y aunque los ratones se usan en la mayor parte de la investigación en neurociencia y en ensayos clínicos tempranos, nuestros resultados revelan que, por lo que respecta a los genes, los humanos no somos equiparables a los ratones. Este descubrimiento pone en cuestión el empleo de estos animales como un modelo para el estudio de la neurobiología de nuestra especie.

De ratones a humanos

Nadie había elaborado antes un mapa genético completo del cerebro de un mamífero. Comenzamos con el de un ratón para poder lidiar con todos los detalles. Estos animales poseen tantos genes como los humanos, pero su cerebro es 3000 veces menor que el nuestro.

Durante tres años procesamos más de un millón de cortes de cerebro de ratón, empapándolos con marcadores que se unen a cualquier gen que se exprese, esto es, que se esté utilizando. En concreto, el ADN se copia en un fragmento corto de ARN llamado transcrito, un paso intermedio del producto final codificado por un gen, normalmente una proteína con una función concreta (como llevar a cabo una reacción enzimática o formar parte de la maquinaria celular). Pero algunos transcritos de ARN desempeñan tareas sin necesidad de ser traducidos en una proteína. Hemos identificado unos mil tipos de estos ARN no codificantes, además de todos los genes que codifican proteínas.

Aparte de perfeccionar nuestras técnicas, el proyecto sobre el ratón nos aportó uno de los primeros resultados inesperados. Como en el ser humano, casi cada célula de un ratón contiene un conjunto completo de cromosomas

LOS AUTORES

Ed Lein, neurobiólogo, y *Mike Hawrylycz*, matemático aplicado, trabajan en el Instituto Allen de Neurociencia, en Seattle. Juntos han liderado el diseño y análisis de los proyectos para los atlas del cerebro del ratón, del macaco rhesus y del ser humano.

Megaproyectos en marcha

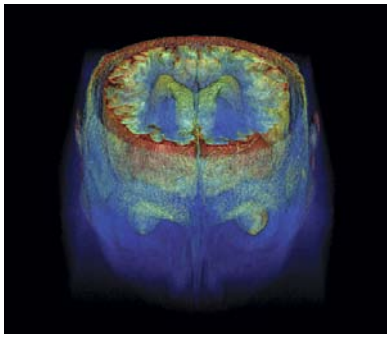
En EE.UU. y Europa se están llevando a cabo varios proyectos plurianuales bien financiados para desentrañar la sobrecogedora complejidad del cerebro. Algunos están localizando las conexiones neurales. Otros están construyendo modelos tridimensionales de alta resolución del cerebro humano o cartografiando la expresión (o actividad) genética del cerebro de otros animales.

↑ **SyNAPSE** es un programa de la Agencia de Proyectos de Investigación Avanzados de Defensa cuyo objetivo consiste en crear cerebros digitales mediante el uso de chips neurosinápticos que incluyen 10.000 millones de neuronas electrónicas conectadas por 100 billones de sinapsis. En 2012, un grupo de IBM informó que, en un superordenador del Laboratorio Nacional Lawrence Livermore, había simulado medio segundo de actividad de 530.000 millones de neuronas simplificadas conectadas por casi 137 billones de sinapsis. **http://research.ibm.com/cognitivecomputing/neurosynaptic-chips.shtml**

El proyecto **Atlas de la Conectividad del Cerebro de Ratón**, del Instituto Allen de Neurociencia, en Seattle, infecta neuronas con virus que producen proteínas fluorescentes al llegar a ellas. Los brillantes virus permiten localizar las largas ramificaciones de las neuronas, que se conectan en complejos y extensos circuitos. **http://connectivity.brain-map.org**

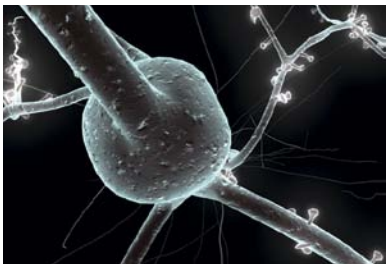
El proyecto **Atlas del Cerebro de Primates no Humanos** cartografía la expresión de genes en el cerebro de macacos rhesus durante su desarrollo, desde etapas prenatales hasta que alcanzan los cuatro años de edad. El proyecto, financiado por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, por sus siglas en inglés) de EE.UU., se desarrolla en el Instituto Allen. **http://blueprintnhpatlas.org**

El proyecto **BigBrain**, una colaboración entre científicos de Alemania y Canadá, ha dado lugar a un modelo tridimensional de un cerebro humano de una mujer de 65 años con una resolución de 20 micras, casi suficiente para detectar células individuales. **https://bigbrain.loris.ca**



↑ El **Proyecto Conectoma Humano**, iniciado en 2010 por los NIH y un consorcio de universidades, está obteniendo imágenes detalladas, secuencias genéticas y perfiles de comportamiento del cerebro de 1200 adultos sanos (con cientos de pares de gemelos y sus hermanos no gemelos) para crear una base de datos de referencia. **https://humanconnectome.org**

EyeWire, desarrollado en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, permite a cualquier persona contribuir al trabajo de cartografiar las trayectorias de las neuronas. **http://eyewire.org**



↑ El **Proyecto Blue Brain**, un esfuerzo conjunto de IBM Research y el Instituto Federal Suizo de Tecnología en Lausana que comenzó en 2005, ha usado un superordenador para construir un cerebro virtual en un programa informático. El proyecto ha simulado una columna de la corteza cerebral de una rata, del tamaño de la cabeza de un alfiler, con cerca de 10.000 neuronas distribuidas en capas. **http://bluebrain.epfl.ch**

↑ El **Proyecto Cerebro Humano**, continuación del Proyecto Blue Brain, fue iniciado en octubre de 2013 por la Unión Europea. Está previsto que dure diez años, cuenta con un presupuesto de 1190 millones de euros y pretende crear un «CERN de la neurociencia», con una capacidad de computación equiparable a la del centro de física de partículas que alberga el Gran Colisionador de Hadrones. **http://humanbrainproject.eu**

CORTESÍA DE IBM RESEARCH (*SyNAPSE*); CORTESÍA DE ZACH WISE Y *NEW YORK TIMES* (*Proyecto Conectoma Humano*); CORTESÍA DE EPFL Y PROYECTO BLUE BRAIN (*Proyecto Blue Brain y Proyecto Cerebro Humano*)

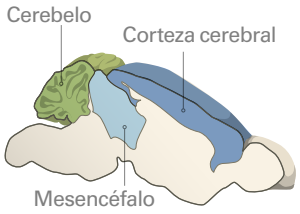
y, por consiguiente, al menos una copia de cada gen del genoma del animal. En las células adultas, gran parte de estos genes se hallan inactivos (no están siendo copiados en ARN). Sin embargo, cuando completamos el atlas del ratón en 2006, comprobamos que muchos genes, más de cuatro de cada cinco, seguían funcionando en alguna parte del cerebro después de que el animal muriera. (Se sabe que los patrones de actividad genética suelen variar a una escala de horas y persisten durante varias horas después de la muerte.) Cuando nos planteamos crear el atlas del cerebro humano, nos preguntamos si exhibiría una actividad genética igualmente alta y, aún más importante, si los patrones específicos se parecerían a los observados en ratones.

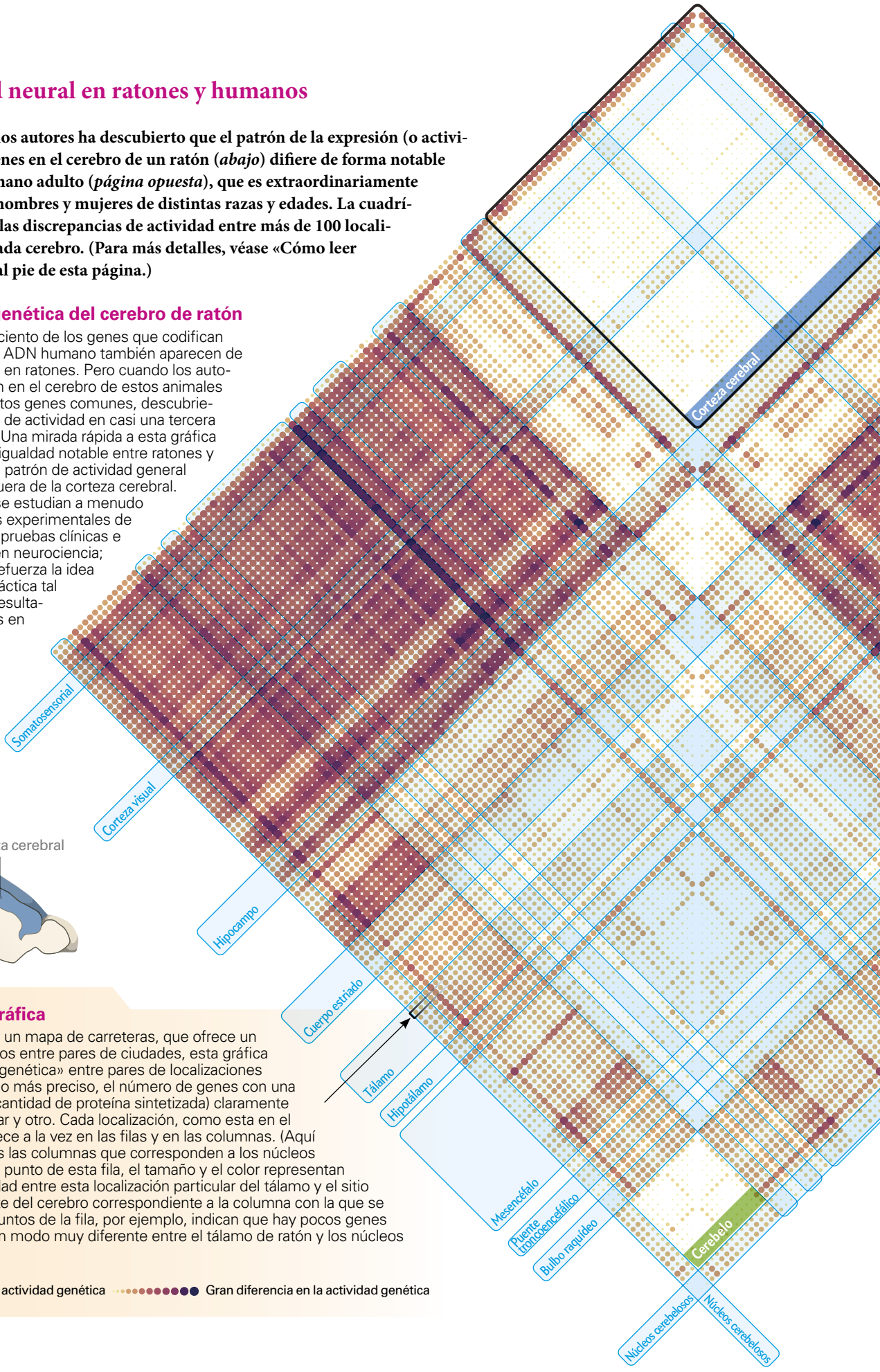
Actividad neural en ratones y humanos

El equipo de los autores ha descubierto que el patrón de la expresión (o actividad) de los genes en el cerebro de un ratón (*abajo*) difiere de forma notable del de un humano adulto (*página opuesta*), que es extraordinariamente uniforme en hombres y mujeres de distintas razas y edades. La cuadrícula muestra las discrepancias de actividad entre más de 100 localizaciones de cada cerebro. (Para más detalles, véase «Cómo leer esta gráfica» al pie de esta página.)

Geografía genética del cerebro de ratón

Casi el 90 por ciento de los genes que codifican proteínas en el ADN humano también aparecen de alguna manera en ratones. Pero cuando los autores examinaron en el cerebro de estos animales unos mil de estos genes comunes, descubrieron diferencias de actividad en casi una tercera parte de ellos. Una mirada rápida a esta gráfica revela una desigualdad notable entre ratones y humanos en el patrón de actividad general de los genes fuera de la corteza cerebral. Los primeros se estudian a menudo como modelos experimentales de humanos para pruebas clínicas e investigación en neurociencia; este hallazgo refuerza la idea de que esta práctica tal vez produzca resultados engañosos en algunos casos.





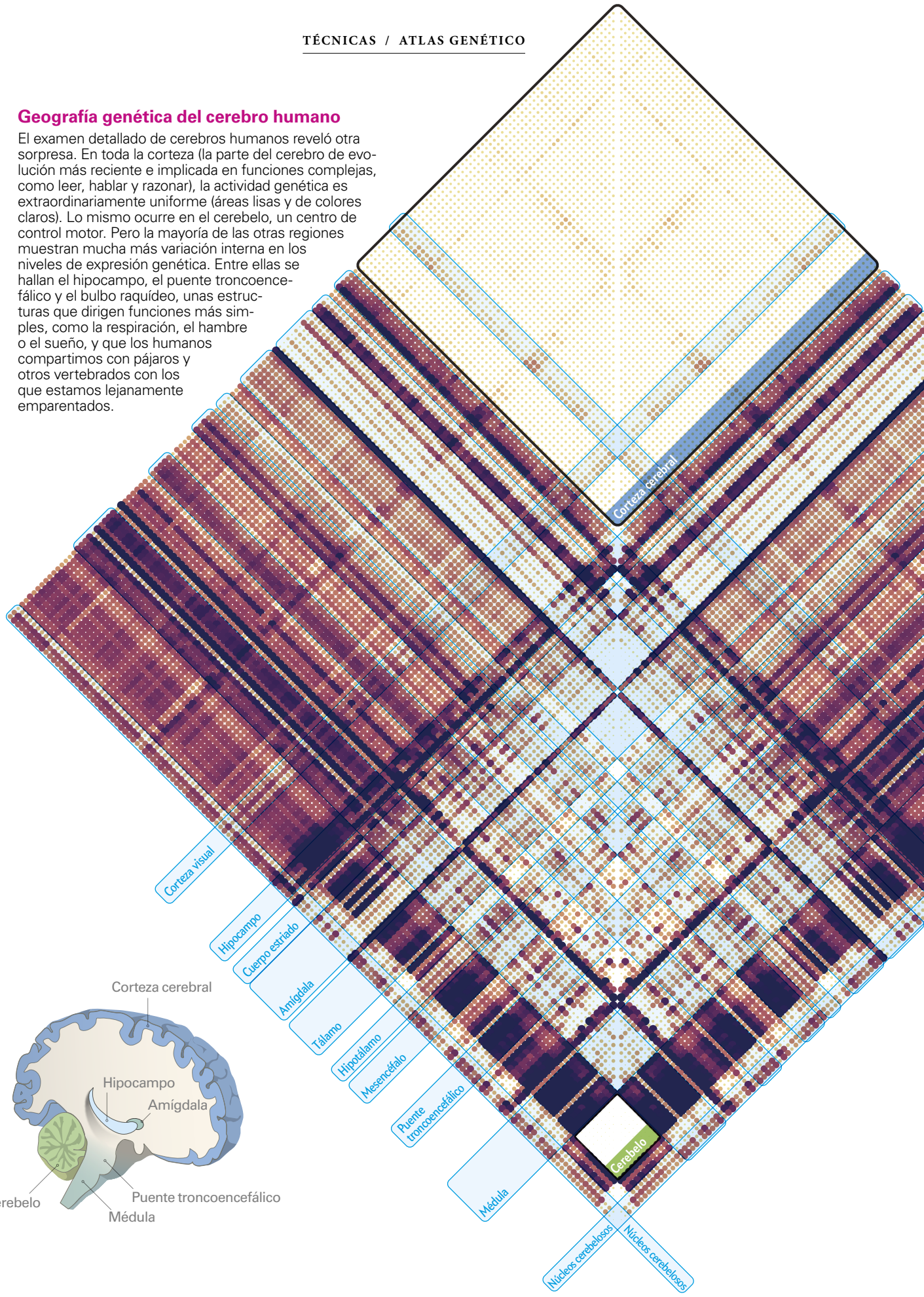
Cómo leer esta gráfica

Igual que una tabla de un mapa de carreteras, que ofrece un listado de los kilómetros entre pares de ciudades, esta gráfica muestra la «distancia genética» entre pares de localizaciones del cerebro, o de modo más preciso, el número de genes con una actividad genética (o cantidad de proteína sintetizada) claramente diferente entre un lugar y otro. Cada localización, como esta en el tálamo de ratón, aparece a la vez en las filas y en las columnas. (Aquí solo están etiquetadas las columnas que corresponden a los núcleos cerebelosos.) En cada punto de esta fila, el tamaño y el color representan la diferencia de actividad entre esta localización particular del tálamo y el sitio muestreado de la parte del cerebro correspondiente a la columna con la que se cruza. Los primeros puntos de la fila, por ejemplo, indican que hay pocos genes que se expresen de un modo muy diferente entre el tálamo de ratón y los núcleos cerebelosos.

Muy poca diferencia en la actividad genética ●●●●●●●●● Gran diferencia en la actividad genética

Geografía genética del cerebro humano

El examen detallado de cerebros humanos reveló otra sorpresa. En toda la corteza (la parte del cerebro de evolución más reciente e implicada en funciones complejas, como leer, hablar y razonar), la actividad genética es extraordinariamente uniforme (áreas lisas y de colores claros). Lo mismo ocurre en el cerebelo, un centro de control motor. Pero la mayoría de las otras regiones muestran mucha más variación interna en los niveles de expresión genética. Entre ellas se hallan el hipocampo, el puente troncoencefálico y el bulbo raquídeo, unas estructuras que dirigen funciones más simples, como la respiración, el hambre o el sueño, y que los humanos compartimos con pájaros y otros vertebrados con los que estamos lejanamente emparentados.



FUENTE: MIKE HAWRYLYCZ; JAN WILLEM TULP (*gráfica*); JEN CHRISTIANSEN (*cerebros*)

En verano de 2009 recibimos el primer cerebro humano, uno de un hombre de raza negra de 24 años donado por la familia. Lo analizamos mediante RMf para obtener un modelo tridimensional del órgano inalterado y después lo congelamos, todo en las 23 horas posteriores a la muerte accidental (lo bastante rápido como para conservar los patrones de ARN normales). Aparte de padecer asma, el individuo estaba sano.

Para lidiar con un tamaño cerebral 3000 veces mayor que el del ratón, adoptamos otro método para medir la expresión de los genes. Obtuvimos cortes finos del cerebro congelado y los teñimos y fotografiamos con alta resolución. Después los anatomistas extrajeron con láser muestras microscópicas de las cerca de 900 estructuras que habíamos preseleccionado en determinadas zonas del cerebro. Los biólogos moleculares analizaron cada muestra mediante chips de ADN, unos dispositivos que miden de manera simultánea la cantidad de ARN correspondiente a cada gen que codifica proteínas en el genoma humano.

El origen más probable de las diferencias entre humanos y monos reside en la configuración de las conexiones entre neuronas, y no en la expresión de los genes de estas células

Tras estudiar así el primer cerebro, introdujimos todos los resultados en una base de datos informática. De este modo, podíamos seleccionar cualquier gen y determinar cuánto de su ARN estaba presente en cada una de las 900 estructuras muestreadas y, por tanto, su nivel de expresión en las horas antes de que el donante muriera. Mientras íbamos eligiendo un gen tras otro, vimos con emoción aparecer los diferentes patrones. Ahora podíamos empezar la verdadera exploración.

Sombras de materia gris

Desde el principio, mientras analizábamos en detalle los datos del primer cerebro, descubrimos con sorpresa que los patrones de expresión del hemisferio izquierdo eran especulares, casi exactamente a los del hemisferio derecho. La idea de que el lado izquierdo se especializa en determinadas funciones, tales como las matemáticas y el lenguaje, y que el derecho contribuye más al pensamiento artístico y creativo está aceptada en la cultura popular, pero no observamos ningún indicio de tales diferencias en la actividad de los genes. Confirmamos este hallazgo en el segundo cerebro que examinamos. Los resultados eran tan concluyentes que solo hemos estudiado uno de los hemisferios de cada uno de los cuatro cerebros que hemos procesado desde entonces; este descubrimiento adelantó la construcción del atlas al menos un año.

Igual que en los ratones, la gran mayoría de los genes (el 84 por cierto de los distintos tipos de transcritos de ARN que analizamos) estaban activos en alguna parte de los seis cerebros humanos. El órgano lleva a cabo una enorme variedad de tareas, y el mapa reveló que en cada una de las grandes regiones se movilizan diferentes conjuntos de genes, lo que contribuye a sus funciones particulares.

Entre los donantes estudiados había hombres y mujeres, jóvenes y ancianos, y negros, blancos e hispanos. Algunos poseían un cerebro grande y otros pequeño. A pesar de tales diferencias, los seis exhibieron una actividad genética altamente concordante. Más del 97 por ciento de las veces, cuando observábamos una gran cantidad de ARN de un gen en una parte de un cerebro, ocurría lo mismo en la mayoría de los demás.

Comenzamos examinando grupos de genes activos en diversas zonas del órgano. Comparamos los que más se expresaban en el mesencéfalo (una región primitiva que también presentan los reptiles) con los que más lo hacían en la corteza cerebral. Los neurólogos saben desde hace tiempo que las células de las estructuras más primitivas, como el hipotálamo, el hipocampo y el puente troncoencefálico (responsables del control de la temperatura corporal, el hambre, la memoria espacial y el sueño) se agrupan en distintos núcleos que se comportan de un modo diferente los unos de los otros. Nuestro equipo descubrió que en muchos de esos núcleos se activaban conjuntos distintos de genes. En estas estructuras primitivas hay una cacofonía de voces genéticas clamando a la vez.

En cambio, la corteza cerebral muestra diferencias tanto en su estructura como en su actividad genética. Esta región está formada por una variedad de tipos celulares que se organizan en una lámina compuesta de seis capas de materia gris. De evolución reciente, se ha desarrollado de tal modo que resulta proporcionalmente más prominente en humanos que en otros animales; la materia gris es responsable de la complejidad única del comportamiento humano y la personalidad individual. Obviamente, nos preguntábamos si en esta región más avanzada, la complejidad de su función se asociaba a grandes diferencias en la expresión de los genes de una parte con respecto a los de otra. Al fin y al cabo, Brodmann había dividido la corteza en docenas de parcelas bien definidas, por lo que esperábamos que los distintos papeles que desempeñan cada una de ellas en el comportamiento humano se debieran al uso de diferentes grupos de genes.

Pero el atlas nos hizo descartar esa idea: la actividad genética de la corteza, para cualquier tipo celular, es notablemente homogénea en la materia gris, desde la frente hasta la parte posterior del cráneo.

Si bien observamos que cada tipo de célula cortical poseía unos rasgos genéticos singulares, aparecieron pocas fronteras claras en la geografía de la actividad ge-

nética (con la importante excepción de la corteza visual de la parte posterior del cráneo, que procesa los estímulos ópticos). El cerebelo, una estructura también de evolución reciente en los humanos que se ubica en la base del cerebro, es igualmente un mar de homogeneidad.

Estos resultados son difíciles de reconciliar con la idea inspirada por Brodmann de que la corteza se divide en parcelas claras dedicadas a tareas concretas cuya ejecución está controlada por los genes que albergan. Por el contrario, el atlas apoya otra hipótesis: los genes definen cada uno de los diferentes tipos celulares, así como la arquitectura básica de una pequeña columna cortical que organiza las células de diverso tipo de un modo predefinido, desde la superficie del cerebro hasta la base de la corteza. Pero la corteza como conjunto está formada por numerosas copias de esa columna canónica. Su funcionamiento parece depender mucho más del modo en que las neuronas están conectadas en los circuitos (y de la historia de los estímulos que llegan a ellos) que de los cambios en la actividad genética de un área de Brodmann a otra.

Más parecidos a monos

Cuando comparamos los aproximadamente 1000 genes que se activan en la corteza de ratón y la humana, nos sorprendió que casi una tercera parte de ellos lo hicieran de un modo muy diferente. Algunos se expresan en una de las especies pero no en la otra, mientras que otros se usan a ritmos muy diferentes.

El grado de similitud entre el ratón y el humano es relevante porque muchos experimentos neurológicos y ensayos clínicos se llevan a cabo primero en ratones. Los roedores son baratos y de crianza rápida, fáciles de controlar y examinar. Sin embargo, los tratamientos eficaces en ellos rara vez lo son en los humanos. La variabilidad en la expresión génica entre las dos especies podría ayudar a explicar el porqué.

Por el contrario, los datos que hemos analizado hasta el momento en el macaco rhesus indican que menos del 5 por ciento de los genes que se activan en su cerebro lo hacen de un modo diferente al humano. Nuestro trabajo sobre el atlas cerebral de monos todavía está en curso, de manera que los números pueden cambiar conforme vayamos obteniendo más datos. No obstante, la observación de que la actividad genética en humanos y en monos es básicamente similar apunta de nuevo a que la fuente más probable de nuestras diferencias reside en la configuración de las conexiones entre neuronas, y no en la expresión de los genes de estas células. Además, se pone de manifiesto la necesidad de aportar información más detallada sobre el cerebro humano a los investigadores y las compañías farmacéuticas para ayudarles a distinguir las dianas terapéuticas que pueden ser modelizadas en ratón de aquellas que deben ser estudiadas en animales más parecidos a nosotros.

Desde que en 2007 presentamos el mapa del cerebro del ratón, los datos han sido aprovechados en más de mil estudios científicos. Los siguientes objetivos del atlas del cerebro humano, que en 2010 se hizo accesible al público para los dos primeros cerebros, son la mejora de la resolución y del alcance del mapa. Hemos aprendido que no podremos entender por completo el papel de la actividad de los genes en la función del cerebro hasta que midamos los patrones de expresión en neuronas individuales. Se trata de un verdadero reto en un órgano tan grande y complejo como el cerebro humano. Pero están apareciendo nuevas técnicas que permiten medir el ARN codificante en distintas neuronas. Con estas herramientas pueden determinarse también todos los ARN transcritos, lo que ayudaría a aclarar si los ARN que no producen proteínas (la llamada materia oscura del genoma) desempeña una tarea importante en el cerebro.

Para facilitar el uso del atlas a los científicos que investigan trastornos cerebrales, como el autismo, el alzhéimer o el párkinson, el Instituto Allen ha hecho accesibles todos nuestros datos, así como una interfaz fácil de usar llamada Brain Explorer. Esperamos que estas primeras tentativas de comprender la función del cerebro humano a través de su mapa genético allanen el camino para que otros logren avances inesperados. ★

Artículo publicado en *Investigación y Ciencia* n.º 456

© *Scientific American*

PARA SABER MÁS

Transcriptional architecture of the primate neocortex. Amy Bernard et al. en *Neuron*, vol. 73, n.º 6, págs. 1083-1099, marzo de 2012.

An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. Michael J. Hawrylycz et al. en *Nature*, vol. 489, págs. 391-399, septiembre de 2012.

La aplicación informática The Brain Explorer y los datos del Atlas del Cerebro del Instituto Allen están disponibles en línea en **human.brain-map.org/static/brainexplorer**

EN NUESTRO ARCHIVO

Una nueva cartografía del cerebro. Karl Zilles y Katrin Amunts en MyC n.º 46, 2011.

Atlas genético del cerebro. Allan R. Jones y Caroline C. Overly en MyC n.º 58, 2013.

El nuevo siglo del cerebro. Rafael Yuste y George M. Church, *en este mismo número*.

DIAGNOSIS Hasta ahora, los médicos solo podían diagnosticar con certeza la enfermedad de Alzheimer tras el fallecimiento del paciente. Hoy, la investigación ha llevado a crear un programa informático que reconoce de forma automática la demencia a partir de neuroimágenes

Diagnóstico precoz con técnicas de neuroimagen

STEFAN KLÖPPEL

Suele empezar con reacciones baladíes: ¿Me podría repetir el número de teléfono? A veces se olvidan ciertos nombres. De forma paulatina, se van borrando de la memoria los sucesos más recientes. Esta progresiva pérdida de recuerdos conduce a menudo a los afectados y a sus familiares hasta nuestra consulta de la memoria en la Clínica Universitaria de Friburgo. ¿Significan las pequeñas lagunas en la memoria los primeros signos de alarma de la enfermedad de Alzheimer?

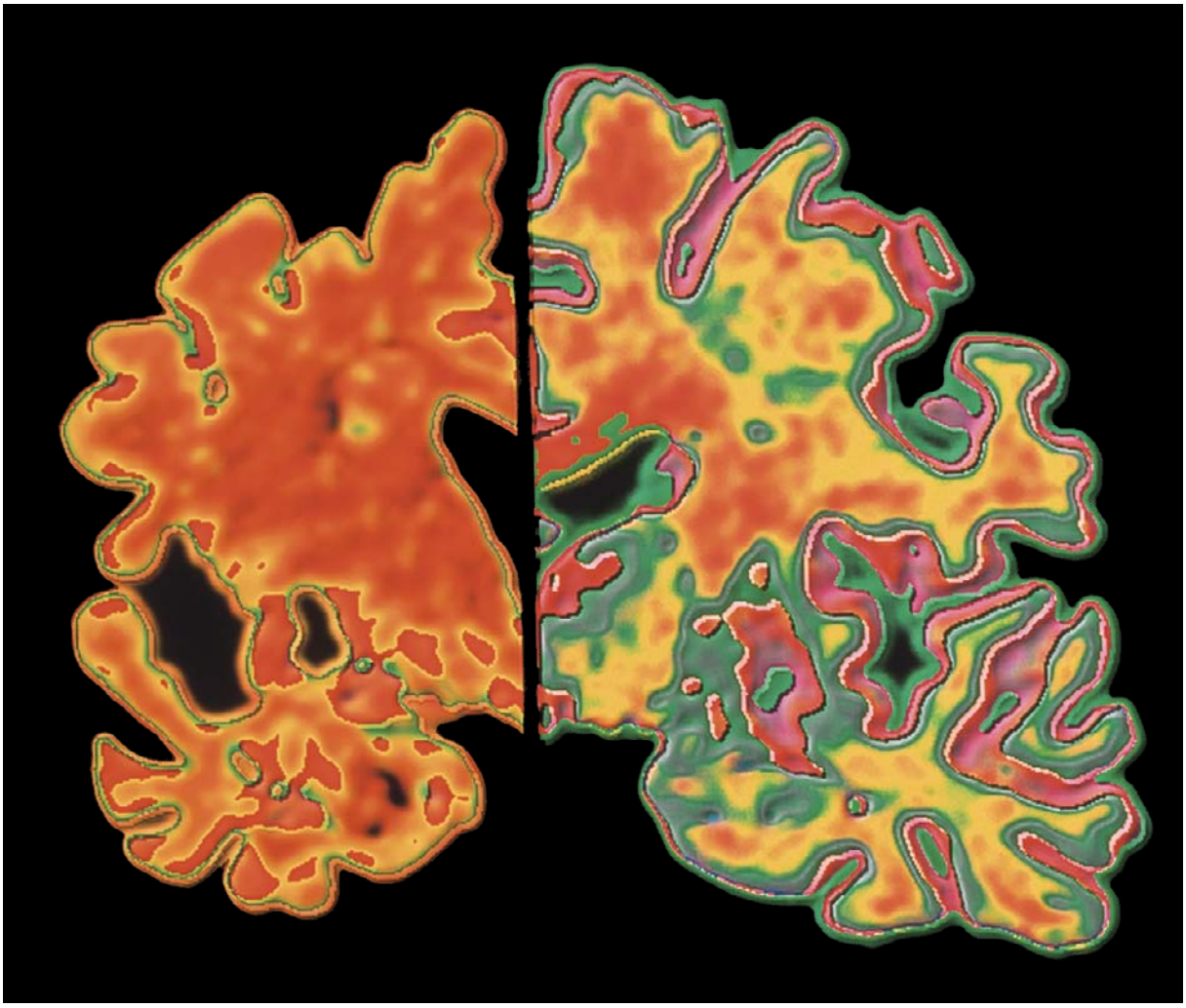
Para conocer la respuesta, se realizan algunas pruebas. Por ejemplo, se requiere al paciente que memorice una serie de palabras o que dibuje en una esfera de reloj una determinada hora del día. Aunque tales exploraciones ayudan al diagnóstico, no son concluyentes: la obtención de un mal resultado por parte del paciente no supone

En síntesis: Detección automática

1 La técnicas de neuroimagen facilitan el diagnóstico. Entre estas se encuentra la tomografía computarizada. Estas imágenes se utilizan para descartar otras causas posibles de la pérdida de memoria, como un tumor cerebral.

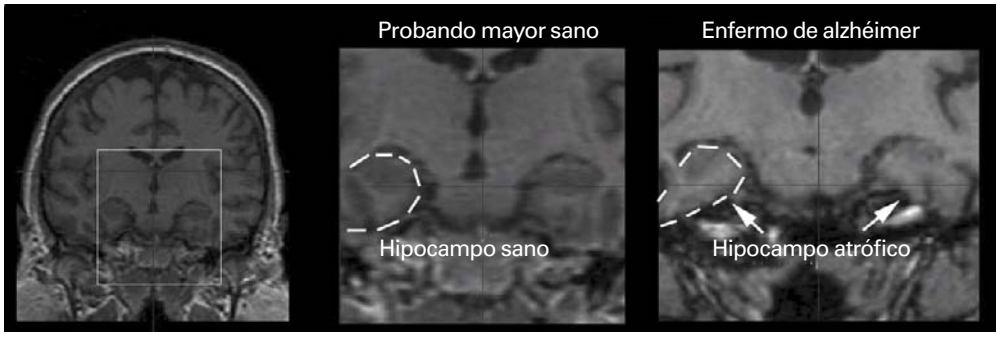
2 En un plazo de cinco a diez minutos, un ordenador de sobremesa analiza las imágenes obtenidas por resonancia magnética.

3 Pese a los resultados alentadores, resta dar respuesta a una serie de interrogantes antes de introducir el diagnóstico automático como una herramienta más para la diagnosis.



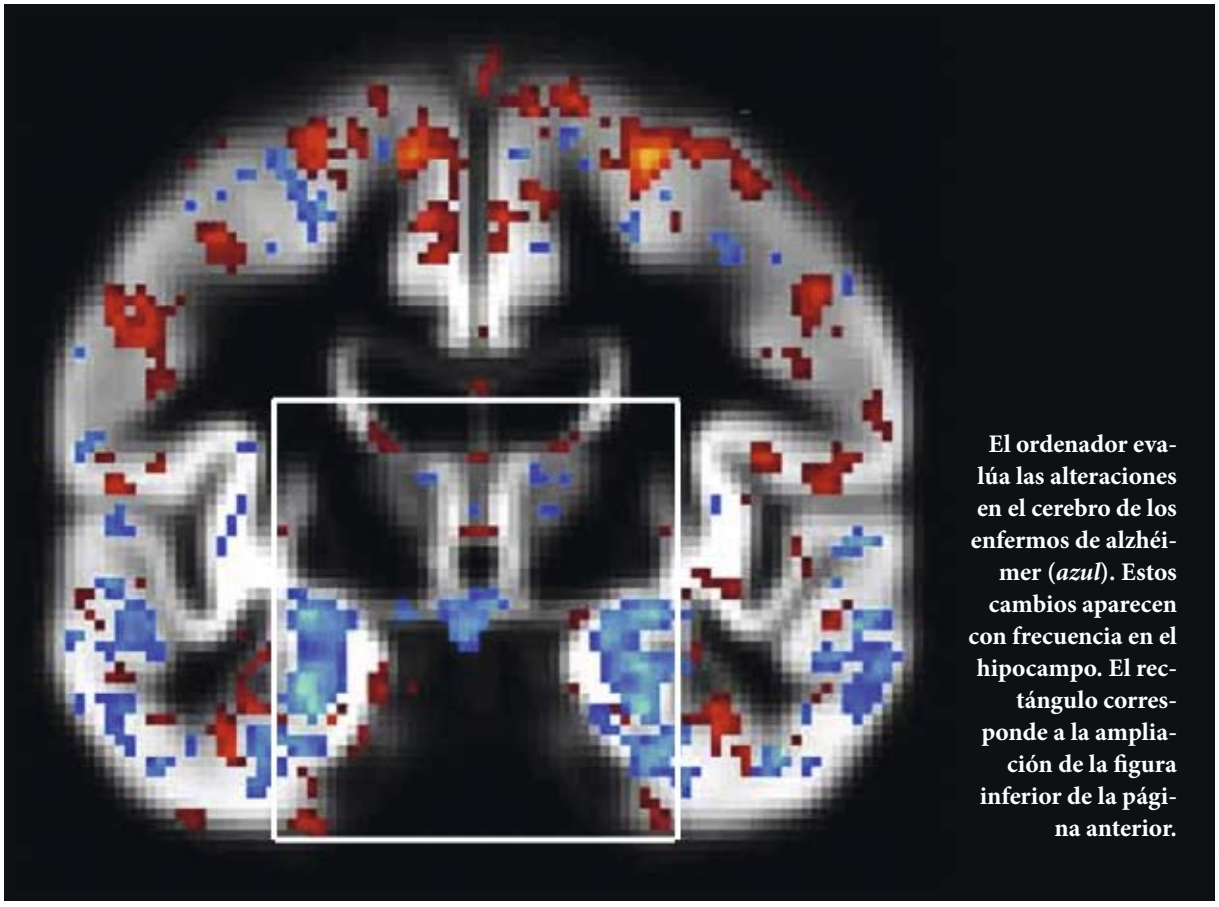
AGENTUR FOCUS / SPL / ALFRED PASIEKA

En la etapa avanzada de la enfermedad de Alzheimer puede ocurrir una destrucción considerable del tejido cerebral (*izquierda*), como muestra la comparación con el cerebro de una persona sana (*derecha*). Hoy, los investigadores pueden reconocer las primeras alteraciones cerebrales mediante los estudios de neuroimágenes por resonancia nuclear.



CORTESÍA DEL AUTOR

A la izquierda se aprecia una imagen por resonancia magnética de un corte longitudinal del cerebro, aproximadamente a la altura de la oreja. En las ampliaciones se observa el hipocampo (*línea de trazos*) de una persona mayor sana (*centro*) y el de un paciente con alzhéimer (*derecha*). Esta región del cerebro, esencial para la memoria, aparece notablemente reducida en el caso de la persona emferma (*flechas*).



El ordenador evalúa las alteraciones en el cerebro de los enfermos de alzhéimer (*azul*). Estos cambios aparecen con frecuencia en el hipocampo. El rectángulo corresponde a la ampliación de la figura inferior de la página anterior.

CORTESÍA DEL AUTOR

necesariamente que padezca una demencia. De hecho, una baja o mala puntuación podría obedecer también a un trastorno depresivo o a otra alteración funcional del cerebro.

De la misma manera, personas que han mostrado desde siempre y hasta ese momento una memoria extraordinaria podrían considerarse a partir de los buenos resultados en los ejercicios mentales como sanas, cuando en realidad su cerebro puede estar sufriendo alteraciones patológicas incipientes. Asimismo, la sensación subjetiva de que se tiene una mala memoria podría deberse a una apreciación crítica de las propias capacidades. De ese modo, los olvidos que en un principio pueden parecer patológicos si se contraponen con el rendimiento memorístico de una persona joven, no son más que consecuencia de la pérdida de memoria propia de la edad.

Ante este incierto panorama, los médicos se resisten con frecuencia a determinar el diagnóstico de demencia, según informó el grupo de investigación de Steve Iliffe, del Colegio Universitario de Londres, en 2009. Por un lado, hasta ahora la enfermedad de Alzheimer solo se podía diagnosticar con certeza mediante el estudio microscópico del tejido cerebral una vez el paciente había fallecido. Otro motivo de tal reticencia parece hallarse en las consecuencias terapéuticas poco claras. No existe ningún medicamento que prevenga la destrucción de las neuronas. Los tratamientos disponibles pueden «aliviar» los olvidos, pero solo se administran en el momento en que los problemas del día a día no pueden solventarse sin la medicación. Por ahora no se ha descubierto ningún antídoto capaz de frenar el declive intelectual progresivo.

A los enfermos, no obstante, les ayudaría conocer y estar informados sobre el estado de su evolución. Al fin y al cabo, quieren entender los cambios que perciben y planear su futuro. Un diagnóstico más precoz también sería de utilidad para los médicos, ya que podrían, pese a las limitaciones terapéuticas existentes, retrasar al menos la progresión de la enfermedad.

Las nuevas técnicas facilitan ahora el diagnóstico. Entre estas se encuentra la tomografía computarizada, que muestra las estructuras cerebrales mediante el uso de los rayos X. Dicha técnica ya se aplica de manera rutinaria ante la sospecha de que el paciente padece una demencia. Sin embargo, no permite reconocer el alzhéimer de forma inequívoca. Las neuroimágenes por tomografía se utilizan sobre todo para descartar otras causas posibles de la pérdida de memoria, como un tumor cerebral.

Con ayuda del ordenador

La resonancia magnética nuclear, que emplea un campo magnético en lugar de los rayos X, genera en un plazo de

CONSECUENCIAS EN LA MEMORIA

La enfermedad de Alzheimer conlleva la pérdida masiva de neuronas, sobre todo en el hipocampo, centro cerebral de la memoria y lugar responsable de almacenar el material aprendido. Por esta razón, los primeros olvidos de las personas afectadas se encuentran relacionados con sucesos recientes. En cambio, las vivencias de la infancia persisten durante más tiempo en la memoria de estos pacientes.

15 minutos una imagen que muestra la pérdida de tejido cerebral superior a un milímetro. No obstante, tan solo los especialistas en neurorradiología saben reconocer en estas imágenes las pequeñas alteraciones indicativas de los primeros estadios de la demencia. Pocos hospitales cuentan con tales expertos, por lo que un método que permitiera evaluar las imágenes de manera automática ayudaría a médicos de cabecera y neurólogos.

Junto con colegas del Colegio Universitario de Londres y de la Clínica Mayo de Scottsdale, nuestro grupo demostró en 2008 que los programas informáticos podían acometer, al menos en parte, la labor del radiólogo en el diagnóstico de demencia. Este tipo de programas evalúa toda la información de la neuroimagen formada por unos 100.000 puntos. Ante tal plétora de información, el ojo humano se ve desbordado; por ello, los radiólogos se concentran exclusivamente en las regiones cerebrales dañadas por la enfermedad.

Misión: pruebas rápidas y seguras

Nuestro grupo creó un programa informático especial, llamado Support Vector Machine, que diferencia a las personas sanas de las que padecen alzhéimer u otro tipo de demencia. Dicho programa aprende a ejecutar esta diferenciación a partir de la evaluación de numerosas imágenes por resonancia magnética de pacientes cuya demencia ha sido diagnosticada con certeza tras un análisis *post mortem* del tejido cerebral o bien mediante la exploración repetida por parte de un especialista.

Tales métodos de diagnóstico automático, que se aplican también en el análisis del habla y de la escritura a mano, operan de forma rápida y exacta. En un plazo de cinco a diez minutos, un ordenador de sobremesa analiza la imagen obtenida por resonancia magnética. De esta manera, el médico puede establecer el diagnóstico con mayor rapidez que si utilizara pruebas de memoria, las cuales suponen con frecuencia permanecer más de una hora en la consulta. Además, facilita la exploración simultánea de un gran número de pacientes.

La evaluación automática de nuestro programa determinó, mediante pruebas sistemáticas, un diagnóstico correcto de alzhéimer en un 90 por ciento de los casos, resultado que solo los radiólogos muy experimentados consiguen. La máquina también puede pronosticar de forma individual la evolución de la enfermedad. En cambio, las pruebas de memoria al uso no posibilitan un pronóstico tan exacto. La obtención de resultados poco llamativos en las pruebas no garantiza que el paciente no pueda desarrollar una demencia grave.

No obstante, pese a los resultados alentadores, se necesita dar respuesta a una serie de interrogantes antes de introducir el diagnóstico automático como una herramienta más para la diagnosis. Hasta la fecha solo hemos examinado a pacientes que no sufrían ninguna otra enfermedad, aparte de alzhéimer. Tal situación resulta más bien excepcional en las personas mayores. A esas edades ya se ha superado, por ejemplo, un ictus, hecho que modifica el resultado de la resonancia magnética. También la hipertensión arterial crónica puede producir alteraciones cerebrales. El ordenador debe aprender a reconocer los efectos de otras posibles enfermedades, las cuales pueden motivar la pérdida de memoria, aunque no guarden relación con la enfermedad de Alzheimer.

Además de la evaluación informática que permite la resonancia magnética, se están desarrollando otros métodos diagnósticos basados en el uso de biomarcadores. En este sentido, las proteínas características del alzhéimer (el péptido amiloide beta o la proteína tau) se pueden evaluar a través del líquido cefalorraquídeo de la médula espinal. Es posible que los métodos novedosos se complementen entre sí, pero, sin duda, el diagnóstico precoz y certero constituye el primer paso para mitigar algún día esta emfermedad. ★

Artículo publicado en *Temas de Investigación y Ciencia* n.º 62

PARA SABER MÁS

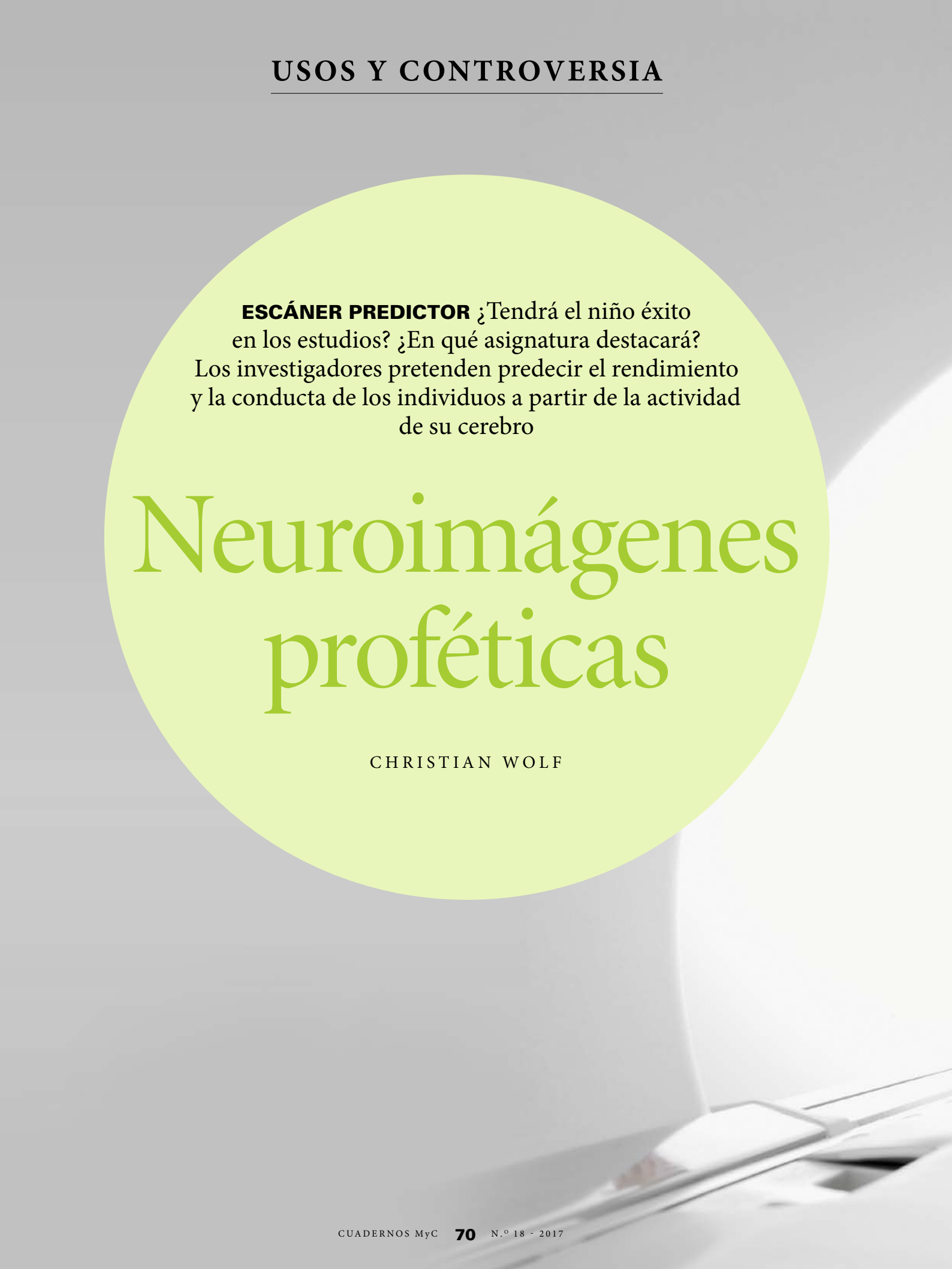
Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. S. Klöppel et al. en *Brain*, vol. 131, n.º 3, págs. 681-689, 2008.

Accuracy of dementia diagnosia: A direct comparison between radiologists and a computerized method. S. Klöppel et al. en *Brain*, vol. 131, n.º 11, págs. 2969-2974, 2008.

ESCÁNER PREDICTOR ¿Tendrá el niño éxito en los estudios? ¿En qué asignatura destacará? Los investigadores pretenden predecir el rendimiento y la conducta de los individuos a partir de la actividad de su cerebro

Neuroimágenes proféticas

CHRISTIAN WOLF



ISTOCK / VIVA_K (*niño*); SIEMENS AG (*escáner MRT*); GEHRN UND GEIST (*composición*)

En síntesis: Pronóstico a través del escáner

1 Algunos investigadores se atreven a pronosticar el desarrollo cognitivo y conductual de las personas a partir de la exploración, mediante tomografía por resonancia magnética, de la actividad de determinadas áreas de su cerebro.

2 Predecir el futuro desarrollo escolar de los niños es, por ahora, uno de los principales objetivos de estos estudios. Esos datos permitirían identificar a potenciales candidatos para programas educativos de refuerzo.

3 Por el momento, muchos de los pronósticos mediante neuromarcadores se llevan a cabo a posteriori, lo que supone una dificultad metodológica. Este método también plantea cuestiones éticas.

En su primer día de clase, Nora y María aguardan de pie frente a la puerta del colegio. Poco antes de que las dos amigas del jardín de infancia empiecen una nueva vida como alumnas de primero de primaria, se les indica que entren en una sala donde se les practicará una tomografía por resonancia magnética (RM). La prueba es rutinaria, pues forma parte del programa escolar. Mientras las niñas observan diversas palabras que se proyectan sobre una pantalla, los científicos miden la actividad de su cerebro. Los resultados del escáner cerebral permiten establecer un pronóstico inequívoco: el desarrollo de las capacidades de lectura y escritura de María será óptimo; Nora, en cambio, presentará un retraso en el aprendizaje general y en la escritura. Necesitará clases de refuerzo.

Aunque este pasaje parece extraído de una novela de ciencia ficción, investigadores de todo el mundo están trabajando para que escenas como esta puedan convertirse en una realidad. Hasta ahora, los escáneres cerebrales parecen ajenos a nuestra vida cotidiana, a excepción de su uso para el diagnóstico de enfermedades o para investigar las estructuras y funciones cerebrales. Sin embargo, algunos científicos pretenden ir más allá: creen que, en un futuro próximo, los escáneres cerebrales permitirán elaborar pronósticos personalizados en relación con las capacidades cognitivas y a la conducta de cada persona. ¿Qué niño fracasará en el colegio? ¿Qué jóvenes caerán en la drogadicción o sufrirán bulimia?

Por lo común, los alumnos que tienen dificultades con la lectura desde un inicio deben enfrentarse a situaciones frustrantes y de fracaso. Ello provoca que, con frecuencia, desarrollen trastornos psíquicos, entre estos, depresión y ansiedad. Detectar cuanto antes a estos niños y proporcionarles el entrenamiento adecuado supone un objetivo comprensible. De hecho, las medidas para solucionar los problemas de lectura resultan más efectivas si se aplican de manera temprana; en el mejor de los casos, cuando el niño está aprendiendo a leer.

Tareas de lectura en el jardín de infancia

En 2013, un grupo dirigido por Silvia Brem, de la Universidad de Zúrich, entrenó a niños de seis años y que todavía no sabían leer para que aprendieran a relacionar letras con sonidos. Mediante este aprendizaje, que duró varias semanas y que se llevaba a cabo con un juego de ordenador, se pretendía estimular las regiones cerebrales relacionadas con la lectura. A continuación, los niños debían indicar si una palabra que veían impresa se refería a un animal. La mayoría de ellos fallaban, puesto que, incluso después del entrenamiento, no sabían leer. Con todo, el rendimiento de los escolares no era lo que más interesaba a los científicos. Su objetivo era otro: conocer la función que el área visual de formación de palabras desempeña en el proceso de lectura. Dicha región cerebral se encuentra en los lóbulos occipital y temporal del lado izquierdo y se activa cuando aprendemos a descifrar las letras.

En segundo de primaria, los investigadores analizaron de nuevo la capacidad de leer de los escolares. ¿Permitirían los datos que habían registrado dos años antes predecir la competencia lectora actual de los alumnos? Por una parte constataron una relación entre los resultados de las pruebas obtenidos en el jardín de infancia (la capacidad de reconocer fragmentos del lenguaje hablado, por ejemplo) y la posterior capacidad de leer. Esa correlación explicaba alrededor de la mitad de las diferencias que presentaban los niños con respecto a su capacidad lectora. Ahora bien, si los investigadores incluían los indicadores neuronales en su valoración, el modelo permitía interpretar más del 80 por ciento de las diferencias en la competencia de lectura de los sujetos. A pesar del éxito, este método de reconocimiento precoz requiere tiempo y una importante suma de dinero. «Al menos, estos resultados nos muestran un primer paso para mejorar el pronóstico con ayuda de neuromarcadores», apunta Brem.

Los neurólogos Iroise Dumontheil, en la actualidad en la Universidad de Londres, y Torkel Klingberg, del Instituto Karolinska de Estocolmo, obtuvieron también resultados exitosos con el pronóstico del desarrollo cognitivo a través del escáner cerebral. Su estudio, publicado en 2012, sugería que podían predecirse las competencias matemáticas de niños con edades comprendidas entre los 6 y los 16 años a dos años vista.

En una primera fase del trabajo, los investigadores evaluaron el pensamiento lógico y la memoria operativa

de los sujetos mediante diversos test. (La memoria operativa, o de trabajo, permite retener los números en una especie de «almacén» a corto plazo, por lo que resulta importante para el cálculo mental.) Consiguieron identificar dos de los nueve escolares que, de entre un total de 46 niños, obtendrían un peor rendimiento en matemáticas al cabo de dos años. En una segunda fase, Klingberg y Dumontheil solicitaron a los probandos que llevaran a cabo una actividad que ponía a prueba el pensamiento espacial y la memoria numérica mientras registraban la actividad neuronal de su cerebro mediante tomografía por resonancia magnética funcional (RMf). Los investigadores centraron su atención en el surco intraparietal, una región del lóbulo parietal que desempeña un papel esencial en la memoria operativa visuoespacial y en la representación numérica. Añadieron estos datos a la valoración estadística inicial.

Esta vez, los aciertos en el pronóstico de las capacidades matemáticas de los probandos aumentaron: identificaron cinco de los nueve niños que más tarde presentarían un peor rendimiento en los cálculos mentales. A pesar del reducido número de participantes, Dumontheil y Klingberg aseguran que este procedimiento permite determinar qué alumnos tendrán dificultades con las matemáticas en un futuro. Esta información contribuiría a ofrecer cuanto antes programas de refuerzo a estos escolares y, de esta manera, se incrementarían sus posibilidades de superar la formación académica.

También existen investigaciones que buscan profetizar la conducta de las personas, en concreto, la relacionada con la salud. El objetivo final: la prevención. Se sabe que el consumo de alcohol durante la juventud aumenta el riesgo de padecer alcoholismo en la adultez. Por ese motivo, el diagnóstico precoz es importante para evitar un futuro abuso, indican investigadores dirigidos por Hugh Garavan, de la Universidad de Vermont. En el marco de un estudio longitudinal publicado en 2014, el equipo analizó los datos de unos 700 individuos a lo largo de varios años.

Primero, recopilaron información de los probandos cuando tenían 14 años: sus características biográficas y genéticas y los resultados en los test de personalidad, entre otros datos. La existencia de casos de alcoholismo en la familia, así como las experiencias vitales decisivas a temprana edad (por ejemplo, la separación de los padres) aumentan el riesgo de abusar del alcohol en etapas posteriores. Garavan y sus colaboradores examinaron, asimismo, la actividad cerebral de los sujetos en diversas circunstancias, entre ellas, mientras participaban en un juego de azar en el que podían ganar dinero si apretaban un botón con rapidez.

Del juego de azar al alcoholismo

Los investigadores compararon cerca de 120 jóvenes de 16 años que habían sido descritos como bebedores excesivos con un grupo de control de 150 participantes que no presentaban una conducta de consumo de alcohol de riesgo. A partir de los datos que habían registrado de los probandos a los 14 años, los científicos pudieron predecir el 70 por ciento de los sujetos que, dos años más tarde, abusarían del alcohol. Para ello, incluyeron múltiples variantes. Garavan afirma: «No son solo uno o dos los factores los que determinan quién consume demasiado alcohol. La conducta de consumo de bebidas alcohólicas en los adolescentes depende de un gran número de causas».

La precocidad en las experiencias sexuales constituye otro factor de riesgo en el alcoholismo. También lo son determinados rasgos de la personalidad; entre estos, el afán por vivir experiencias novedosas. A estos datos se pueden sumar los resultados del escáner cerebral. Garavan y su equipo descubrieron que el cerebro de los probandos que a los 16 años abusaban del alcohol mostraba una peculiaridad dos años antes. Según habían comprobado en el experimento del juego de azar, la circunvolución frontal superior aparecía más activa en estos probandos, por entonces de 14 años, cuando intuían una ganancia financiera. Dicha región cerebral forma parte del sistema de recompensa, el cual, según muchas investigaciones, se encuentra relacionado con el abuso de drogas.

La incapacidad de resistirse a tentaciones y de controlar los impulsos suele conllevar consecuencias negativas para la salud; no solo en el caso del alcohol. En 2014, el psicólogo Richard Lopez, de la Universidad de Dartmouth, junto con otros científicos, investigó la conducta alimentaria de un grupo de mujeres. Una vez en el tubo del escáner, mostraron a las participantes imágenes de alimentos, entre ellos auténticas bombas calóricas. Con el fin de averiguar el control de sus impulsos, los investigadores propusieron un ejercicio. Las mujeres debían pulsar con presteza un botón cada vez que aparecía una nueva imagen, salvo cuando esta se correspondía con una categoría previamente establecida, la cual aparecía en contadas ocasiones. Por otro lado, los investigadores contactaron con las voluntarias durante una semana y siete veces al día a través del teléfono móvil para saber si en la última media hora habían sentido la tentación de ingerir algún alimento, si habían cedido a ese deseo y, de ser así, qué cantidad habían comido.

Los resultados revelaron que el comportamiento alimentario de las participantes se podía deducir, en gran

EL AUTOR

Christian Wolf es doctor en filosofía y periodista científico.

parte, a partir de los datos que había proporcionado el escáner cerebral. Si el núcleo accumbens, región que forma parte del sistema cerebral de recompensa, se activaba ante la visión de alimentos ricos en calorías, esas participantes eran las que, por término medio, consumían más alimentos a lo largo de la semana siguiente. Por el contrario, las mujeres que presentaban más actividad en la circunvolución frontal inferior, área importante para el autocontrol y represión de los impulsos, rara vez cedían a las tentaciones gastronómicas.

Optimismo discreto

El principal objetivo de esa última investigación consistía, como en los otros trabajos, en comprobar si existe una relación entre la actividad cerebral que refleja el escáner y la conducta rutinaria posterior de los probandos. En opinión del psicólogo Wilhelm Hofmann, de la Universidad de Colonia, quien también participó en el estudio, en principio resulta plausible usar la evaluación mediante RM, junto con otros métodos, para identificar a las personas con un sistema de recompensa muy activo. No obstante, advierte: «Los resultados son todavía escasos y no podemos hacer ninguna afirmación del tipo causa y efecto. Se requieren más investigaciones para ello».

Igual de cauta se manifiesta Brem. «Nuestros métodos todavía no permiten realizar pronósticos correctos en la consulta.» Pero también se muestra esperanzada: «Si próximos estudios confirman la posibilidad de obtener predicciones basadas en neuromarcadores, la técnica se podría aplicar en grupos de riesgo». Los niños con dificultades de lectura y escritura o que obtienen resultados inferiores a la media en los test de desarrollo del lenguaje formarían parte de este colectivo.

Aunque muchos de los científicos que colaboran en ese tipo de estudios reconocen sus limitaciones prácticas, la investigación básica del pronóstico neurológico vive un auge. Mediante escáneres cerebrales, los investigadores intentan pronosticar el grado de éxito que tendrán los niños en el aprendizaje de una lengua extranjera o el modo en que responderán a una terapia conductual personas adultas con trastornos de pánico, depresiones u otras fobias sociales. En 2015, el neurólogo John Gabrieli, del Instituto de Tecnología de Massachusetts, junto con su esposa Susan Whitfield-Gabrieli y su colaborador Satrajit Ghosh, listaron diversas investigaciones que demostraban el éxito predictivo de los escáneres cerebrales. Mas ¿qué revelan en realidad estos estudios? En primer lugar, debe aclararse qué entienden estas investigaciones por pronóstico cerebral: la relación de una actividad del cerebro registrada en un momento determinado con una conducta posterior. Cabe destacar que, en la mayoría de los casos, esta asociación es retrospectiva, es decir, la conducta que se pretende pronosticar ya se conoce en el momento de hacer la valoración.

ISTOCK / KATARZYNA BIALASIEWICZ

Un 70 por ciento de los casos de jóvenes con conducta de abuso del alcohol se pudo predecir dos años antes a partir del escáner cerebral de los afectados

Sin embargo, para que este neuromarcador resulte útil en la práctica se necesita algo más que un modelo predictivo que se ajuste a la perfección con una serie de datos que ya se conocen de antemano: también debe determinar el pronóstico de individuos que no forman parte del grupo original del estudio. Solo entonces podría hablarse de una auténtica predicción, concluye Gabrieli.

Reclusos en el escáner

Un estudio sobre la conducta criminal ejemplifica en qué consiste el problema. Eyal Aharoni, de la Universidad de Nuevo México, y sus colaboradores estudiaron en 2013 las vidas de expresidiarios y las compararon con los datos obtenidos de los escáneres cerebrales practicados durante su estancia en prisión. La probabilidad de ingresar de nuevo en la cárcel era menor en los antiguos reclusos cuya corteza cingular anterior estaba activa en el momento de llevar a cabo un ejercicio de control de impulsos.

Hasta ahí los resultados. Sin embargo, el psicólogo Russell Poldrack, de la Universidad Stanford, ha examinado el estudio al detalle. Mediante análisis estadísticos minuciosos, ha hallado que si se procesan los datos de otra manera, el valor predictivo de la corteza cingular anterior resulta mucho menos concluyente. «Un modelo predictivo muy acertado para una determinada muestra de individuos no tiene por qué funcionar, ni mucho menos, en el caso de otras personas», explica.

¿Qué probabilidades existen de que los datos detectados a través del escáner del cerebro sirvan para valorar la capacidad de aprendizaje de los escolares o para pre-

decir la conducta de las personas? «En términos generales, de momento, los escáneres cerebrales no sirven para hacer pronósticos acertados», afirma Gabrieli. «Pero dentro de cinco a diez años estaremos en condiciones de hacerlo, al menos en algunos campos.» Según sugiere, el método podrá aplicarse sobre todo en el sector sanitario: los neuromarcadores contribuirán a detectar los tratamientos que resultarán más exitosos para determinados pacientes, por ejemplo, en el caso de la depresión.

Ahora bien, ¿no existe el peligro de que, en el mundo académico o en el profesional, estos datos sirvan para seleccionar en vez de para encontrar un tratamiento individual apropiado? Gabrieli también contempla esa posibilidad. E insiste: «Tenemos que asegurarnos de que los pronósticos solo se utilizan para evitar situaciones no deseables, es decir, para identificar las mejores ayudas médicas o programas educativos». Ya que los tratamientos actuales solo se aplican cuando aparecen los primeros síntomas, la posibilidad de una detección precoz podría exigir nuevos métodos de ayuda, como sesiones para el refuerzo del habla en niños de dos o tres años que podrían presentar dificultades de lectura en primaria.

Ni siquiera el elevado precio del método (un escáner por resonancia magnética puede costar alrededor de mil euros) supone un impedimento para el uso del escáner cerebral como instrumento predictivo. Según Grabieli: «Las medidas que se deben tomar para ayudar a los niños que presentan un rendimiento escolar insuficiente con respecto a sus compañeros de clase resultan mucho más caras». Esos casos requieren en la actualidad un estudio neuropsicológico detallado del niño, además de medidas de asistencia intensivas, sin olvidar los costes emocionales que suponen para el propio afectado.

¿Llegará el día en el que los alumnos pasen por el escáner cerebral antes de entrar en la escuela? Hoy por hoy, nadie es capaz de vaticinarlo. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 80

PARA SABER MÁS

Neural predictors of giving in to temptation in daily life. R. B. Lopez et al. en *Psychological Science*, vol. 25, págs. 1337-1344, 2014.

Neuropsychosocial profiles of current and future adolescent alcohol misusers. R. Whelan et al. en *Nature*, vol. 512, págs. 185-189, 2014.

Prediction as a humanitarian and pragmatic contribution from cognitive neuroscience. J. D. R. Gabrieli et al. en *Neuron*, vol. 85, págs. 11-26, 2015.

EN NUESTRO ARCHIVO

El cerebro, un órgano personal. Christian Wolf, *en este mismo número*.

SciLogs

www.scilogs.es

La mayor red de blogs de investigadores científicos

Neurociencia computacional
Inteligencia artificial para la psicología y la neurociencia
Carlos Pelta
Universidad Complutense de Madrid

Aquí hay dragones
Matemáticas y sistemas complejos
Anxo Sánchez
Universidad Carlos III de Madrid

Conocer o morir
Filosofía de la ciencia y la computación
Jordi Vallverdú
Universidad Autónoma de Barcelona

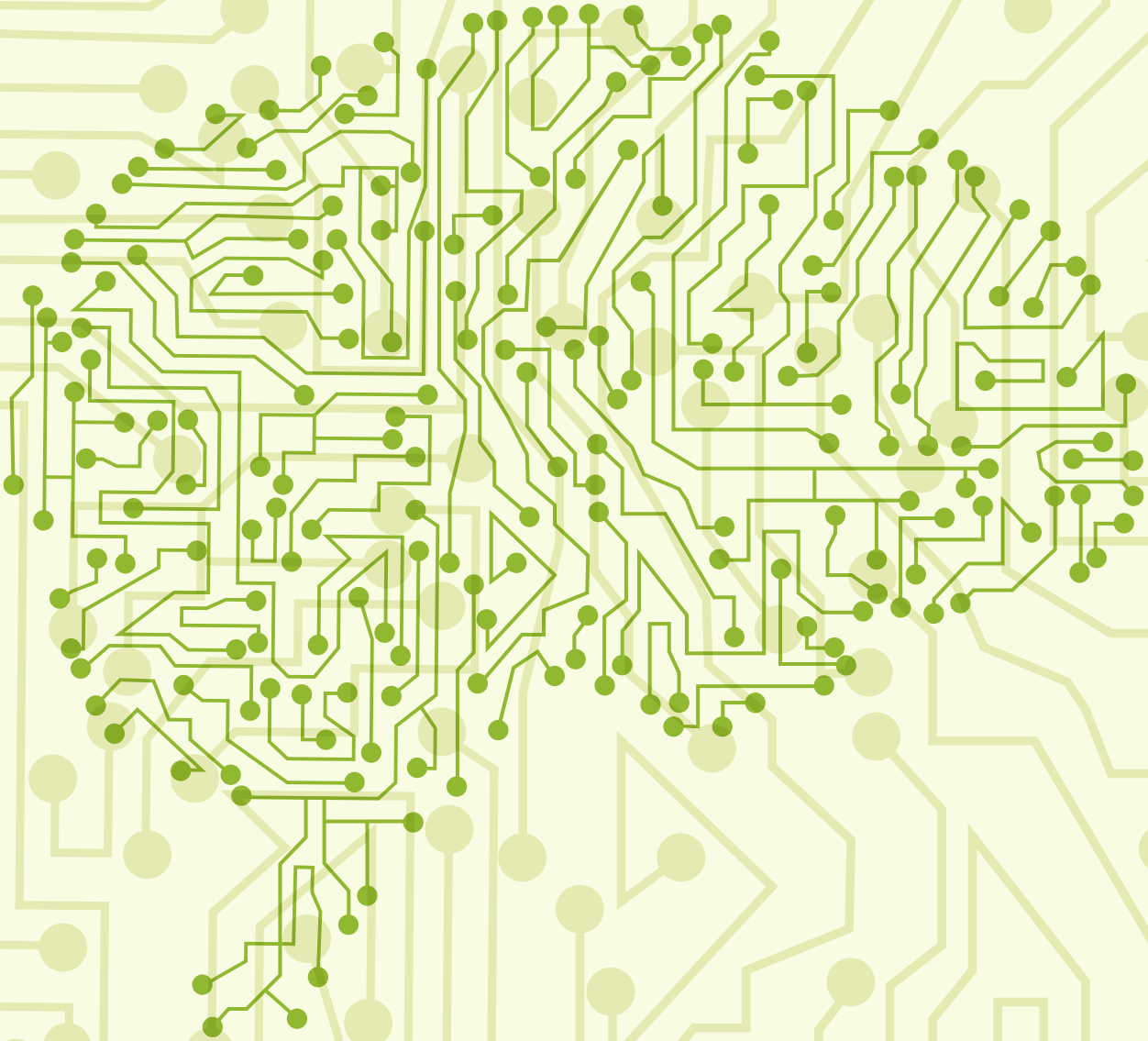
Power-ups
La conexión entre los juegos y el aprendizaje
Ruth S. Contreras Espinosa
Universidad Politécnica de Cataluña

De ratones y humanos
Neurociencia imperfecta
Carmen Agustín Pavón
Universidad Jaume I de Castellón

El universo en el cerebro
Ritmos y oscilaciones de la mente
Antonio J. Ibáñez Molina
Universidad de Jaén

Y muchos más...

¿Eres investigador y te gustaría unirte a SciLogs?
Envía tu propuesta a **redaccion@investigacionyciencia.es**



ISTOCK / MARCHENKOYEVHEN

EL AUTOR

Christian Wolf es doctor en filosofía y periodista científico.

CARTOGRAFÍA INDIVIDUAL Científicos de la Universidad Yale confirman que no todos los cerebros trabajan igual: cada uno presenta sus propias características. El estudio allana el camino hacia la neurociencia orientada al individuo

El cerebro, un órgano personal

CHRISTIAN WOLF

Reconocemos a las personas por las facciones de su rostro: la curvatura de los labios, el tamaño de la nariz o la forma y color de sus ojos. También la huella dactilar y el ADN revelan la identidad de cada uno. ¿Se puede añadir el cerebro a esta lista de rasgos únicos e intransferibles?

Desde hace décadas, los investigadores buscan patrones de actividad cerebral que compartan los participantes de sus experimentos; para ello se sirven del escaneo de sus respectivos cerebros. Sin embargo, este objetivo resulta a menudo complejo, puesto que la actividad cerebral de un probando se diferencia de la de otro, aun cuando ambos lleven a cabo la misma tarea en el momento de la evaluación. ¿A qué se debe esa disparidad? ¿Acaso las áreas del cerebro de cada persona se conectan de diferente manera y trabajan juntas de un modo particular?

En síntesis: El perfil cerebral

1 Mediante resonancia magnética funcional (RMf), los investigadores registran las áreas cerebrales que trabajan de manera sincrónica. De este modo, elaboran un perfil personal de la red de conexiones en el cerebro.

2 El perfil de conectividad funcional no solo permite identificar a cada persona, sino que también proporciona indicios sobre sus capacidades cognitivas, entre ellas, la inteligencia fluida.

3 Hasta ahora, muchos estudios con RMf se limitaban a promediar las diferencias entre las mediciones de los probandos de una muestra. En el futuro es probable que los neurocientíficos examinen las características individuales del cerebro con mayor precisión.

Emily Finn y sus colaboradores de la Universidad Yale decidieron llegar al fondo de la cuestión. En 2015 publicaron los resultados.

Para el estudio, el equipo se basó en los datos del Proyecto Conectoma Humano (HPC, por sus siglas en inglés). A grandes rasgos, este ambicioso proyecto estadounidense pretende elaborar un diagrama de las conexiones del cerebro humano. En el marco del HCP, los científicos escanearon el cerebro de 126 probandos mediante tomografía por resonancia magnética funcional (RMf) a lo largo de dos días consecutivos. En dos ocasiones solicitaron a los individuos que, mientras se hallaban bajo el escáner, dieran rienda suelta a sus pensamientos. Para otras cuatro mediciones les pidieron que efectuaran tareas concretas: debían resolver actividades lingüísticas, evaluar expresiones faciales o mover los dedos de los pies. A partir de los datos obtenidos, el grupo de Finn elaboró una cartografía cerebral que describía el cerebro como una red; también subdividía el órgano en cerca de 270 parcelas (*véase el recuadro* «Redes mentales»).

Pero este equipo no investiga para el HCP la anatomía de las conexiones cerebrales; otros proyectos se encargan de ello mediante resonancia magnética por tensor de difusión. Finn y sus colaboradores, en cambio, se interesan por la conectividad funcional: buscan saber en qué medida los niveles de la actividad de las distintas regiones cerebrales se acoplan entre sí en el tiempo durante las mediciones. Para cada posible «emparejamiento», el equipo calcula el grado de acoplamiento temporal entre una región y otra del cerebro de los 126 probandos. En otras palabras, examina el sincronismo con el que las áreas cerebrales separadas anatómicamente aumentan y disminuyen su actividad. A modo de comparación, sería como analizar la sincronía con la que tocan dos músicos. Cuanto mayor es el sincronismo, más estrecha resulta la conexión (arista, en términos matemáticos) entre ambas parcelas (nodos) de la red cerebral.

¿Perfiles de conexión únicos?

Tras evaluar todas las neuroimágenes, los científicos elaboraron para cada participante seis perfiles de conectividad, los cuales se correspondían con el número de mediciones que habían llevado a cabo durante los dos días de experimentación. Estos perfiles no solo describían las conexiones que se formaban; también revelaban la intensidad de estas. Pero la pregunta clave era: ¿aparecería para cada uno de los probandos un perfil de red único que, igual que sucede con la huella dactilar, desvelase de manera inequívoca su identidad?

Con el fin de conocer la respuesta, los investigadores tomaron el perfil cerebral de un sujeto durante la medición en reposo, que habían efectuado el primer día, y los 126 perfiles que obtuvieron al día siguiente, cuando pidieron a los participantes que ejecutaran tareas motoras.

Proyecto Conectoma Humano

Origen

Nació en 2009 en Bethesda, Maryland, impulsado por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) estadounidenses en el marco de su misión *Blueprint for Neuroscience Research* para la investigación cerebral.

Equipos

Grupos de investigación en la Universidad de Washington, la de Minnesota y la de Oxford, entre otras.

Objetivos

La cartografía del conectoma humano, es decir, la totalidad de las conexiones nerviosas entre distintas áreas cerebrales, así como la investigación de la relación entre el conectoma, el comportamiento y el acervo genético.

Patrocinador

Los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) estadounidenses financian el proyecto con cerca de 40 millones de dólares.

Trayectoria

Las investigaciones se llevaron a cabo entre 2010 y 2015 con más de 1200 participantes sanos, entre los que se encontraban numerosas familias. A partir de 2012, se publicaron los primeros datos accesibles para la comunidad científica mundial.

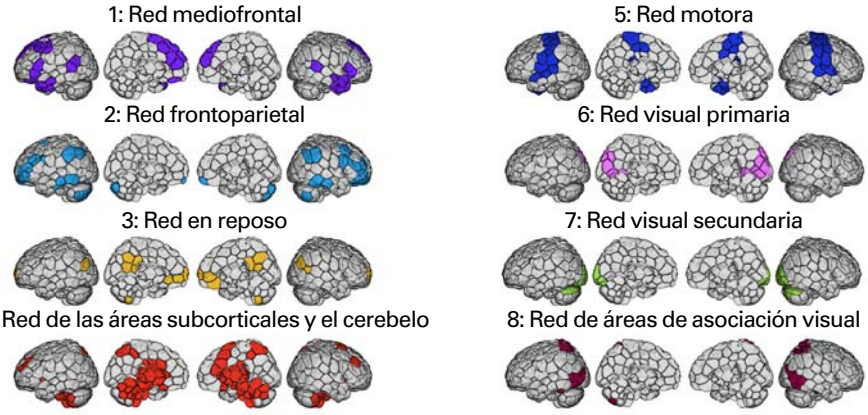
Métodos de investigación

Resonancia magnética por tensor de difusión para analizar la conectividad estructural; resonancia magnética estructural y funcional (en reposo y durante la actividad); encefalografía magnética; análisis del genoma; estudio de parejas de gemelos o de hermanos, y test relacionados con la autorregulación, la toma de decisiones, la inteligencia fluida y el procesamiento de las emociones.

Puede encontrar una descripción actual y detallada del proyecto en: http://humanconnectome.org

HUMAN CONNECTOME PROJECT

Conectividad cerebral



«FUNCTIONAL CONNECTOME FINGERPRINTING: IDENTIFYING INDIVIDUALS USING PATTERNS OF BRAIN CONNECTIVITY», E. S. FINN ET AL. EN *NATURE NEUROSCIENCE*, VOL. 18, PÁGS. 1664-1671, 2015, FIG. 1C

Los investigadores que colaboran con el Proyecto Conectoma Humano han perfeccionado los métodos de análisis para valorar los datos que se obtienen mediante la tomografía por resonancia magnética funcional (RMf). A partir de la teoría de grafos, contemplan el cerebro, en sentido matemático, como una red con nodos y conexiones (aristas). En 2013, el equipo de Xilin Shen, de la Universidad Yale, definió los nodos a partir del registro por RMf del cerebro de 79 probandos sanos. Los científicos evaluaron el grado de acoplamiento temporal de la actividad de vóxeles (puntos de imagen tridimensionales) adyacentes. Agruparon los vóxeles que presentaban un sincronismo marcado en una parcela, formando un nodo. Con el mismo algoritmo, el equipo de Emily Finn, de la Universidad Yale, agrupó las parcelas, cuya actividad se correlacionaba de forma intensa en el tiempo, creando ocho redes parciales. Estas redes suelen corresponderse con las que se encargan de funciones sensoriales, motoras o cognitivas determinadas.

«Groupwise whole-brain parcellation from resting-state fMRI data for network node identification». X. Shen et al. en *Neuroimage*, vol. 82, págs. 403-415, 2013

Mediante un programa de ordenador calcularon qué perfil se ajustaba mejor con el del probando inicial. De este modo, los científicos averiguaron la identidad del primer registro.

La proporción de aciertos variaba entre el 54 y el 87 por ciento, según el tipo de medición a la que correspondían los perfiles que se comparaban. La relación más sencilla de establecer fue la de dos imágenes de la misma persona durante el período de inactividad en el primer y el segundo día de estudio: Finn y los otros científicos fueron capaces de identificar 110 de los 126 perfiles. Gracias a un ardid consiguieron incluso aumentar hasta un 99 por ciento el porcentaje de aciertos. Los investigadores no consideraron los perfiles completos con todos sus nodos, sino que seleccionaron aquellos que ya presentaban una interconexión más estrecha.

Los mejores resultados los proporcionaron dos redes parciales con áreas en los lóbulos frontal, temporal y parietal, estructuras que se asocian con tareas complejas, entre ellas la atención, la memoria y el habla. Por tanto, el hallazgo se ajustaba a los conocimientos previos. En 2013, los científicos del equipo de Sophia Müller, de la Universidad Ludwig Maximilian de Múnich, sospecharon que dichas regiones cerebrales exhiben, en

EN BREVE

INTELIGENCIA FLUIDA

Describe la capacidad de pensar de manera lógica y de resolver problemas. Las tareas de las pruebas de inteligencia se han concebido de manera que su resolución no requiera conocimientos previos.

CONECTIVIDAD ESTRUCTURAL

Se refiere a la conexión anatómica entre las áreas cerebrales. Los estudios basados en imágenes de resonancia magnética por tensor de difusión permiten analizar directamente la sustancia blanca. A partir de estos datos se reconstruye el curso de las vías nerviosas de mayor tamaño.

CONECTIVIDAD FUNCIONAL

Las mediciones funcionales con resonancia magnética funcional proporcionan información sobre las áreas cerebrales cuya actividad se correlaciona estrechamente en el tiempo. Ello revela la colaboración entre ambas.

¿Podrá identificarse algún día a las personas mediante un escáner cerebral?

materia de conectividad funcional, rasgos más personales, los cuales constituyen una adquisición evolutiva relativamente tardía. En concreto, se trata de las áreas cerebrales humanas que más tardan en desarrollarse dentro del proceso de maduración de niño a adulto. Por esa razón, son las que más tiempo se ven afectadas por el entorno.

Finn y sus colaboradores constataron otro hallazgo notable: la «huella dactilar neuronal» también les permitía deducir la capacidad cognitiva del sujeto, sobre todo, en relación con su inteligencia fluida.

Los investigadores conocían el cociente de inteligencia (CI) de los prticipantes, ya que el programa estándar del Proyecto Conectoma Humano para los participantes incluye un test de inteligencia fluida. De nuevo, consultaron los datos sobre la conectividad funcional de los individuos, excepto los que correspondían al probando al que debían valorar. A continuación identificaron las conexiones que, estadísticamente, influían en el nivel de inteligencia fluida y modelaron la relación entre la intensidad de las conexiones y el valor del CI. Este modelo les permitía predecir la inteligencia fluida del sujeto. ¿Resultado? Aunque los científicos sobreestimaban o subestimaban la inteligencia de algunos participantes en varios puntos, en general se aproximaban a los valores reales. Era posible hablar de un efecto predictivo.

El grupo logró su objetivo en tres vertientes: en primer lugar, se confirmaron los indicios de que cada persona dispone de un perfil de conexiones funcionales característico en amplias zonas del cerebro. En segundo lugar, presentaron un método con el que era posible comparar los perfiles individuales y reconocerlos de manera fiable a través de distintas mediciones, incluso si los probandos realizaban cada vez una actividad distinta bajo el escáner. En tercer lugar, demostraron que estos neuroperfiles personales también revelaban información sobre las capacidades cognitivas.

El estudio de Finn no es el único de este tipo. Un grupo dirigido por el neurocientífico Óscar Miranda Domínguez, de la Universidad de Salud y Ciencias de Oregón, ha logrado identificar con éxito el escáner cerebral personal de una pequeña muestra de sujetos mediante otro método de análisis.

¿Podrá identificarse algún día a las personas a través de un escáner cerebral en lugar de utilizar para ello sus huellas dactilares? Difícilmente. Visualizar el cerebro resulta, hoy por hoy, bastante costoso. Una fotografía de carnet, una huella dactilar e incluso una muestra de ADN constituyen formas de identificación más sencillas. Por otro lado, los neurocientíficos de Finn compararon en su estudio neuroimágenes que se habían realizado con pocos días de diferencia: como mucho habían transcurrido un par de días entre unas y otras. Sin embargo, estudios equivalentes efectuados con sujetos jóvenes y mayores sugieren que este perfil se modifica a lo largo de la vida.

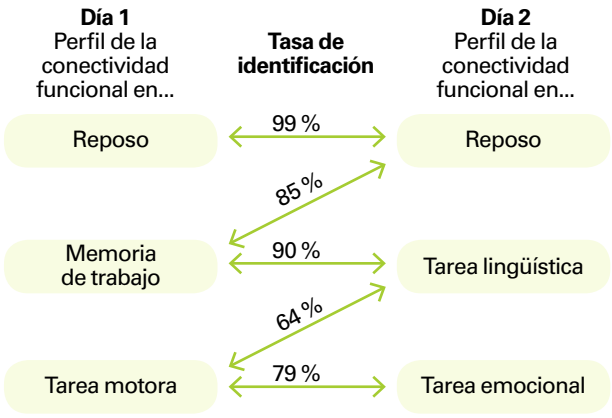
Arrinconados en el laboratorio

Con todo, el principal objetivo que perseguían Finn y su equipo no consistía en identificar a los individuos a partir de su perfil cerebral. Buscaban perfiles neuronales personales con otro propósito.

Por lo general, los estudios neurocientíficos analizan las diferencias entre los probandos mediante métodos estadísticos. Ello se debe, en parte, a que los procedimientos de neuroimagen, como la RMf, exhiben mucho ruido. En otras palabras, existen factores perturbadores que pueden influir en la señal (como los movimientos de cabeza que efectúa la persona que se encuentra en el escáner de RMf). De todas las señales que se registran, solo una parte se corres-

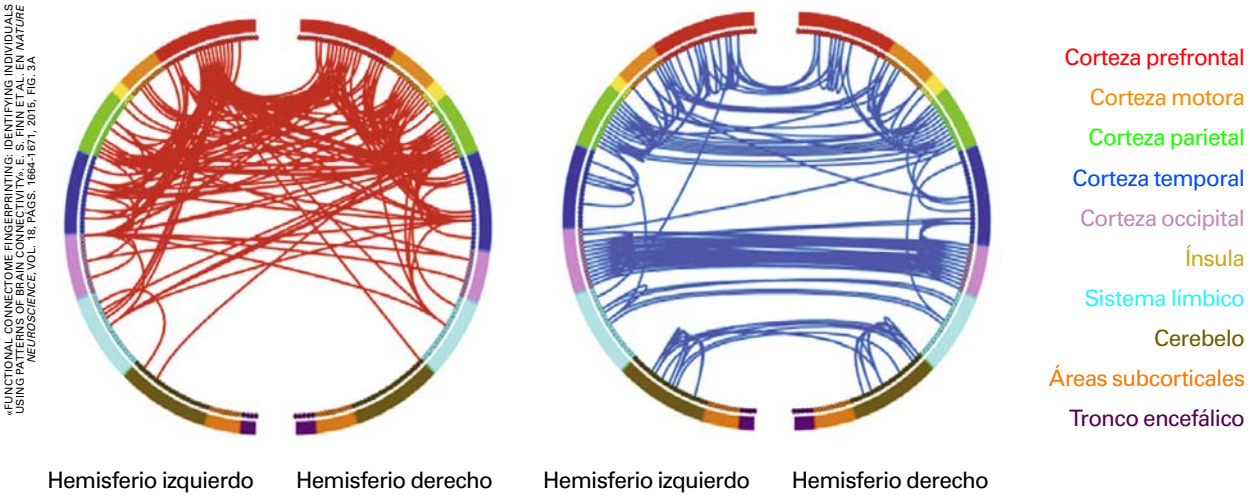
Tasa de identificaciones

El porcentaje de aciertos en la identificación de los individuos depende de la medición a la que corresponden los perfiles de conectividad que se comparan. No obstante, incluso si una persona lleva a cabo tareas motoras en el escáner un día y tareas lingüísticas al día siguiente, el 64 por ciento de las identificaciones son correctas.



GEHIRN UND GEIST, SEGÚN E. S. FINN ET AL. EN *NATURE NEUROSCIENCE*, VOL. 18, PÁGS. 1664-1671, 2015, FIG. 1A

Perfiles de conectividad funcional para la identificación



«FUNCTIONAL CONNECTOME FINGERPRINTING: IDENTIFYING INDIVIDUALS USING PATTERNS OF BRAIN CONNECTIVITY», E. S. FINN ET AL. EN *NATURE NEUROSCIENCE*, VOL. 18, PÁGS. 1664-1671, 2015, FIG. 3A

Ambos diagramas muestran las 268 parcelas cerebrales (nodos) en el anillo interior. En rojo (*izquierda*) aparecen las conexiones funcionales acuñadas de forma personal y que contribuyen a la identificación de la persona. Unen, sobre todo, parcelas de las cortezas prefrontal y parietal. Las conexiones azules del diagrama de la derecha, en cambio, se diferencian poco de individuo a individuo. Lo mismo sucede con numerosas conexiones en las redes visuales primarias de la corteza occipital o en el cerebelo.

ponde con la actividad cerebral que interesa a los investigadores. De hecho, estos calculan la media de los datos obtenidos para cada probando, con el fin de disponer de las informaciones más relevantes de la medición. Por ejemplo, en un estudio que compara pacientes con probandos sanos, se intenta hallar un patrón de actividad cerebral que solo compartan los enfermos. Este procedimiento no tiene en cuenta que la actividad cerebral de cada grupo es, por sí misma, muy heterogénea. También en las fases iniciales del HCP, la mayoría de los estudios se diseñaron con la idea de hallar un diagrama de conexiones universal, el cual, a pesar de las numerosas coincidencias, no existe.

En opinión del equipo de Finn, su método de evaluación podría sentar las bases para conocer mejor el cerebro de un individuo, más allá de las características cerebrales que presentan los grupos de personas. Para ello se requeriría investigar el modo en que se relaciona el perfil de conectividad neuronal individual de una persona con su comportamiento sano o alterado. En última instancia, los investigadores esperan que la «huella dactilar neuronal» pueda utilizarse algún día para llevar a cabo tratamientos a la medida de cada cerebro. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 79

PARA SABER MÁS

Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. D. Meunier et al. en *Neuroimage*, vol. 44, págs. 715-723, 2009.

Individual variability in functional connectivity architecture of the human brain. S. Mueller et al. en *Neuron*, vol. 77, págs. 586-595, 2013.

Connectotyping: Model based fingerprinting of the functional connectome. O. Miranda-Domínguez et al. en *PLoS ONE*, vol. 9, art. n.º e111048, 2014.

Functional connectome fingerprinting: Identifying individuals using patterns of brain connectivity. E. S. Finn et al. en *Nature Neuroscience*, vol. 18, págs. 1664-1671, 2015.

EN NUESTRO ARCHIVO

La ofensiva cerebral. Ulrike Gebhardt en *MyC* n.º 65, 2014.

NEUROESCEPTICISMO Muchas personas ven las explicaciones de la neurociencia con escepticismo: la mente es algo más que el simple impulso de las neuronas. Incluso los neurocientíficos reprochan ciertos aspectos de su disciplina

Una ciencia controvertida

STEVE AYAN

El todopoderoso cerebro habita en las cabezas y hace y deshace: piensa, decide, manda, ama... mientras el yo, a su lado, siente que sobra. Esa podría ser la imagen que los neuroescépticos esbozan sobre la idea actual de la mente humana, es decir, de aquellos profanos e investigadores que observan las explicaciones de la neurociencia con recelo.

Los neuroescépticos dudan de que el estudio de neuronas y neurotransmisores se aproxime a la esencia del ser humano: la neuroeducación no ha conseguido revolucionar la formación en las escuelas, el neuroderecho tampoco ha cambiado el sistema judicial, ni la neuropsicología nos ha convencido de que somos marionetas a las órdenes de nuestro cerebro. ¿Consiste el amor solo en la excitación del sistema de recompensa? ¿Son los púberes víctimas de la modificación neuronal en el lóbulo frontal, centro de control cognitivo? ¿Acaso la creatividad surge de un simple flujo de información mental entre áreas corticales?

En representación de muchos neurocríticos, Ralf Caspary, periodista científico alemán, afirma sobre los estudios neurocientíficos: «No pueden alcanzar nuestra complejidad emocional y cognitiva porque dejan de lado al individuo, a su historia e historias». Según explica, sobre todo inquieta cómo con el biologismo de la mente se ha establecido como «una orientación al pensamiento de eficacia y eficencia radical». «Cuanto más investigamos nuestra naturaleza, más urgente nos parece optimizarla», señala.

En síntesis: ¿El final de una moda?

1 Según advierten los neuroescépticos, la neurociencia conduce al biologismo de nuestro día a día, con los consecuentes efectos colaterales amenazantes.

2 Esta popularidad del cerebro alimenta la creación de mitos. Cuestiones como la eliminación del libre albedrío o la optimización ilimitada de las capacidades cognitivas no se ponen en duda.

3 Desde la neurociencia se proponen mejoras necesarias: usar un lenguaje más preciso, plantear expectativas realistas y someterse a una crítica constructiva sobre la metodología de investigación.

Las dudas sobre el **reduccionismo** y el miedo ante la posibilidad de manipular a las personas contrastan entre sí. Si somos algo más que nuestro cerebro y las penas y alegrías que sentimos no pueden reducirse a él, ¿es necesario que temamos tanto a la neurotecnología del mañana? ¿O quizá creemos en la neurociencia más de lo que admitimos? El pensamiento, el sentimiento y el comportamiento humanos se encuentran siempre embutidos en relaciones extensas, sistemas sociales y condiciones socioculturales que superan con creces el plano de los genes y los neurotransmisores. No obstante, si no

ISTOCK / MARCHENKOYEVHEN; MODIFICADO POR *GEHIRN UND GEIST*;
EL RESTO DE ILUSTRACIONES DEL ARTÍCULO: *GEHIRN UND GEIST* / BUSKE GRAFIK

La red de conexiones neuronales en el cerebro es un fructífero terreno para la investigación y el conocimiento.

es en el cerebro, ¿dónde pueden confluir a la vez todos esos influjos? ¿A caso no es el **sustrato neuronal** la clave para que el ser humano se comprenda a sí mismo?

En febrero de 2014, un grupo de psiquiatras, psicólogos y filósofos publicaron un «memorándum sobre neurociencia reflexiva». Los autores realizaron un balance que borraba la euforia inicial que había quedado plasmada un decenio antes en un manifiesto sobre la neurociencia publicado en *Gehirn und Geist*, edición alemana de *Mente y Cerebro*. Los grandes avances prometidos en ese escrito, como el progreso en el conocimiento y tratamiento de los trastornos neurodegenerativos, no han llegado. «No se ha alcanzado la meta anhelada», admite Stephan Schleim, de la Universidad de Groninga y uno de los psicólogos que firmaron el manifiesto. La neurociencia ha fracasado sobre todo en el campo de la medicina. Los marcadores biológicos que debían servir para el diagnóstico y la terapia de enfermedades psiquiátricas, entre ellas la depresión y el autismo, todavía no se han hallado, con lo que muchas compañías farmacéuticas ya habrán dejado de buscar nuevos psicofármacos.

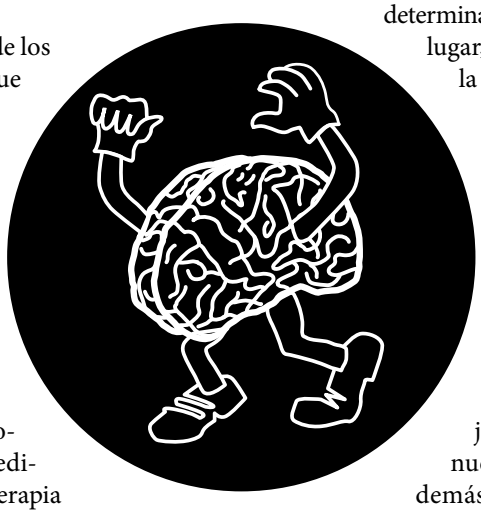
En noviembre de 2014, investigadores procedentes de diversas disciplinas discutieron los pros y contras de la crítica a la neurociencia. El congreso tuvo lugar en la Escuela de la Mente y el Cerebro de la Universidad Humboldt de Berlín. Además de cuestiones sobre la imagen integral de nuestra especie o la dimensión social de la neurociencia, se debatió sobre la metodología científica. ¿Cómo pueden evitarse los resultados erróneos?

Del encuentro surgió una tesis con propuestas para mejorar la neurociencia [*véase* «Nueve ideas para mejorar la neurociencia», por Isabelle Bareither, Felix Hasler y Anna Strasser; Mente y Cerebro n.º 73, 2015]. Repasemos antes las principales críticas de los neuroescépticos.

1 Reducción del ser humano a su biología

«El cerebro es mi segundo órgano favorito», comentó en una ocasión el actor estadounidense Woody Allen. Para muchas otras personas, en cambio, ocupa el puesto número uno de la lista. El cerebro se ha convertido en sinónimo de inteligencia, éxito y felicidad. Ya sea en la escuela, en el puesto de trabajo o en el gimnasio, es el que manda. Los investigadores atribuyen cada vez más fenómenos psicológicos a procesos biológicos, por lo que promueven una óptica reduccionista: todo es producto de la actividad neuronal. Debe actuarse en ese componente del cuerpo si se desea aumentar el rendimiento y el bienestar o curar enfermedades. ¿Es posible que estemos siendo testigos de una «neurologización» de la sociedad?

La perspectiva neurobiológica de los humanos conlleva el peligro de que cualquiera de nuestras emociones (el amor, la empatía o la fe) queden reducidas a una mera actividad neuronal. Esta postura enciende las alarmas si se aplican métodos supuestamente efectivos que se agarran a dicho principio. Por ejemplo, pueden emerger mercados de «pulverizadores que aumentan la confianza» con hormona oxitocina o pastillas para potenciar la memoria. Si estos procedimientos ayudan más que la psicoterapia conversacional o la cognitiva conductual resulta cuestionable.



Hace unos años, Thomas Metzinger, neurofilósofo de la Universidad de Maguncia, advirtió de que muchas personas podrían verse desbordadas por la **naturalización** de la mente. En cambio, otros científicos, como Tania Lombrozo, filósofa y psicóloga de la Universidad de California en Berkeley, argumentan que una vez nos hayamos acostumbrado a que el cerebro configura la psique, no nos sorprenderán titulares como: «Los enamorados liberan hormonas de la felicidad» o «El aprendizaje moldea el cerebro».

Según Lombrozo, la neurociencia ayuda a rebatir antiguos dogmas, entre ellos, el **dualismo** entre cuerpo y alma. Esto no supone, subraya, que las personas nos consideremos simples aparatos biológicos. Probablemente, el problema no radica en el biologismo en sí, sino en determinados equívocos populares: en primer lugar, muchas personas consideran que la explicación de los fenómenos mentales es más fiable cuando estos se comprenden desde la lógica de la fisiología. Sin embargo, solo se trata de otra manera de describir lo que conocemos desde una introspección subjetiva. En segundo lugar, lo que deja huellas en el cerebro en absoluto implica que sea innato. Los genes y el ambiente configuran una compleja maraña de efectos que moldea nuestra personalidad, inteligencia y demás capacidades. En pocas palabras, *neuronal* no significa «invariable».

LA NEUROCIENCIA EN CIFRAS

Número de artículos especializados en neurociencia entre 2009 y 2013: 1.790.000
Proporción que ocupa la investigación neurocientífica en las publicaciones científicas mundiales: 16 %
Neurocientíficos que investigan desde 1996 en todo el mundo: 1.730.000
Participación de la investigación interdisciplinar en temas neurocientíficos: 59,5 %

Elsevier Brain Research Report, 2014

2 Exageración de los resultados

¿Se debe la «neuromoda» de principios del siglo XXI a una mercadotecnia que ha propiciado la popularidad de los neurocientíficos y de su trabajo? El interés popular fomenta la reputación, lo que, a su vez, calma la vanidad personal de algunos y aumenta las posibilidades de conseguir subvenciones. Algunos sostienen tesis sospechosas, como la supuesta refutación del libre albedrío [*véase* «Cerebro y libre albedrío», por Michael Pauen; Mente y Cerebro n.º 1, 2002]. El hecho de que, al registrar la actividad bioeléctrica del cerebro en ciertas regiones de la corteza cerebral, aparezcan potenciales anticipatorios (antes de que el propio individuo sea consciente de su acción), no significa en absoluto que todo nuestro comportamiento se halle «neuronalmente» preestablecido. Cualquiera que sea el motivo para esa acción, debe disponer de una historia previa en el cerebro. El problema radica más bien en que interpretamos aquello que «se sustenta en procesos cerebrales» como «involuntario».

Del mismo modo que la idea de un **determinismo** neuronal no desvirtúa nuestra representación sobre la voluntad, la responsabilidad y la culpa, lo que se describe como «leer el pensamiento» a través del es-

EL AUTOR

Steve Ayan es psicólogo y redactor de *Gehirn un Geist*, edición alemana de *Mente y cerebro*.

EN BREVE

Reduccionismo: deducción de fenómenos superiores y complejos a partir de principios básicos, simples y descriptibles. Aplicado a la neurociencia, supone interpretar la mente como producto del intercambio de información neuronal.

Sustrato neuronal: el cerebro considerado como la base (el portador) de todas las actividades mentales y características psicológicas humanas.

Determinismo: tesis filosófica de la unidad causal del mundo, según la cual el estado cerebral funciona siguiendo relaciones de causa y efecto fijas. Con frecuencia (y de manera errónea), se emplea para contradecir el libre albedrío de los humanos.

Técnicas de neuroimagen: procedimientos técnicos que miden de manera indirecta la actividad neuronal mediante los cambios en el flujo sanguíneo del cerebro. Los más comunes son la resonancia magnética funcional y la tomografía por emisión de positrones.

Naturalismo: término que en filosofía se emplea para describir los fenómenos mentales en forma de procesos sujetos a las leyes de la naturaleza.

Dualismo: separación entre cuerpo y mente en categorías ontológicas independientes. Su principal inconveniente es que no explica la interacción entre ambos sistemas.

Macrodatos: recolección, valoración y simulación de cantidades masivas de datos (*big data*) con ayuda de supercomputadoras. Los neurocientíficos valoran sobre todo la representación de redes neuronales.

Falacia mereológica: error lógico que consiste en atribuir las características de un sistema (una persona) a uno de sus constituyentes (el cerebro).

Sesgo de publicación: error de la bibliografía científica debido a criterios externos, por ejemplo, el apremio por los hallazgos positivos y más sorprendentes posibles.

cáner cerebral también queda lejos. A partir de las neuroimágenes, los investigadores solo diferencian condiciones experimentales elementales y definidas previamente. Ello dista mucho de conocer lo que piensa una persona.

«Limpiar aporta felicidad», informaba a finales de 2014 el equipo dirigido por Kai-Markus Müller, de Neuromarketing Labs, una compañía de mercadotecnia fundada en 2011 por neurocientíficos en Aspach, Alemania. Los investigadores estudiaron a 25 sujetos mediante resonancia magnética funcional mientras observaban vídeos en los que aparecían escenas relacionadas con trabajos de limpieza. Según descubrieron, la actividad en el sistema de recompensa (región cerebral que se asocia con el placer) de los sujetos aumentaba cuando veían en las imágenes electrodomésticos para limpiar (por ejemplo, un aspirador). Un apunte: el estudio fue un encargo de la empresa de sistemas de limpieza Kärcher.

Esa investigación es solo un pequeño ejemplo del aprovechamiento comercial que se hace de los métodos neurocientíficos, sobre todo de la **neuroimagen**. Hace veinte o treinta años, los hallazgos en el campo de la neurociencia que despertaban mayor entusiasmo se basaban en técnicas de neuroimagen. ¡Por fin era posible observar en directo el cerebro mientras trabajaba! O, al menos, eso parecía. Hoy en día, incluso los inexpertos se percatan de que las coloridas imágenes que ofrece el escáner cerebral son reproducciones artificiales.

Por supuesto, no existe método de investigación que pueda explicarlo todo. Sería absurdo pretenderlo. Toda técnica de análisis se apoya en suposiciones previas y simplificaciones; por ello, el reduccionismo técnico no es un error, sino una condición básica para el conocimiento. En ningún caso debe sobrevalorarse el poder informativo de los datos extraídos. En 2008, David McCabe, por entonces en la Universidad estatal de Colorado, y Alan Castel, de la Universidad de California en Los Ángeles, demostraron cómo el patrón de actividad que se registra mediante el escáner cerebral puede conducir a interpretaciones exageradas.

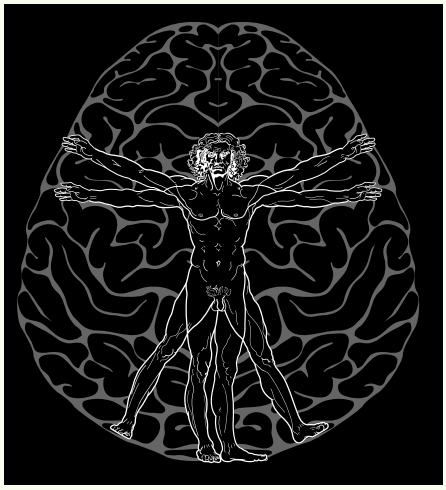
En un experimento ya clásico, los psicólogos presentaron a un grupo de sujetos resultados científicos ficticios; en unos casos, los acompañaban con neuroimágenes por resonancia magnética funcional; en otros, no.

La neurointerdisciplinariedad: ¿realidad fecunda o publicidad engañosa?

Sin una auténtica colaboración con las ciencias humanas y culturales, la neurociencia difícilmente logrará ahondar en la complejidad del ser humano

Fernando Vidal

La neurociencia, si usamos este singular para nombrar de manera general los estudios sobre el cerebro y el sistema nervioso, es un campo intrínsecamente interdisciplinario. Sus preguntas y métodos cubren un amplísimo espectro y recurren a saberes enraizados en la biología, la química, la matemática, la física y la psicología, por nombrar apenas algunas ciencias tradicionales. La neurociencia se caracteriza, entonces, por aquello que manifiestan nombres como *neuroquímica*, *neuroendocrinología*, *neurogenética* o *neuropsiquiatría*: la hibridación.



THINKSTOCK; MODIFICADO POR *MENTE Y CEREBRO*

Desde la segunda mitad del siglo xx, la investigación del cerebro se distingue por cruces de conceptos, métodos y prácticas provenientes de diversos campos y que dan lugar a nuevas comunidades científicas; también por el reduccionismo neurobiológico (la idea de que somos esencialmente nuestro cerebro) como principio para abordar fenómenos complejos, y por zonas de intercambio y comunicación entre esas comunidades especializadas. Ese conjunto recibe el nombre de *neurociencia* hacia finales de los años sesenta.

Si, para simplificar, llamamos *neurointerdisciplinariedad* a la estructura misma de la neurociencia contemporánea, la respuesta a la pregunta inicial es evidente: se trata de una realidad fecunda. Se la puede explorar como hecho histórico, sociológico, institucional o epistémico, pero no se la puede valorar negativamente. Sin embargo, en el simposio *Mind the brain!,* que se celebró a finales de 2014 en Berlín, organizamos, junto con el antropólogo de la ciencia Nicolas Langlitz, un grupo de trabajo con el título «La interdisciplinariedad y sus descontentos». Quisimos así homenajear a dos Sigmund: Freud y Bauman (Zygmunt), quienes escrutaron, respectivamente, los descontentos de la modernidad y de la posmodernidad. Más correcto sería, como se expresa en la traducción castellana del ensayo freudiano, hablar de «malestar». Pero, si la neurointerdisciplinariedad es una realidad fecunda, ¿de qué malestar hablamos?

Los participantes que conocieron los hallazgos a través de informaciones que incluían escáneres cerebrales se mostraron más convencidos de los novedosos descubrimientos. ¿Conclusión? Se requiere un aprendizaje para el manejo crítico de las neuroimágenes. Este objetivo debería resultarnos sencillo si se tiene en cuenta que cada vez nos sorprende menos que se puedan visualizar los fenómenos cerebrales que acontecen en una persona mientras piensa.

Sin embargo, el próximo paso en este terreno ya se ha puesto en marcha. La palabra mágica es **macrodatos** (*big data*). Proyectos de investigación millonarios han empezado a andar: el Proyecto Cerebro Humano, iniciado por la Unión Europea en 2013, o la iniciativa estadounidense BRAIN persiguen, a través de la simulación de las redes neuronales, aportar información más detallada y precisa sobre el funcionamiento del cerebro [*véase* «Objetivo: descifrar el cerebro», por Alison Abbott, *en este mismo número*]. Los científicos críticos con tales aspiraciones, como Yves Frégnac, del Centro Nacional para la Investigación Científica de Francia, y Gilles Laurent, del Instituto Max Planck de Investigaciones Cerebrales, objetan que la simple simulación no ha propiciado grandes conocimientos hasta ahora.

Ante el tan esperado avance de las técnicas de la información, no debería perderse de vista el verdadero objeto de la investigación neurocientífica: el cerebro. El forcejeo por conseguir las subvenciones económicas conduce a que, con facilidad, se ofrezcan expectativas poco realistas.

3 La «neuromoda» de los medios de comunicación

La situación actual de la neurociencia se debe, sobre todo, a un problema de comunicación: la información divulgada por «expertos» afines a los medios de comunicación dibuja una imagen distorsionada y con frecuencia errónea de la investigación neurocientífica, lo cual

EL AUTOR

Fernando Vidal es profesor de investigación de la Institución Catalana de Investigación y Estudios Avanzados (ICREA) en el Centro de Historia de la Ciencia de la Universidad Autónoma de Barcelona.

De aquel que causan sus aplicaciones a los complejos fenómenos que estudian las ciencias humanas y las de la cultura. La punta de este iceberg son las «neuro-», que comenzaron a surgir durante la «década del cerebro» de los años noventa del siglo pasado: neuroantropología, neuroarqueología, neuroderecho, neuroeconomía, neuroeducación, neuroestética, neuroética, neurohistoria, *neuromarketing*, neuropolítica, neuropsicoanálisis, neuroteología, etcétera.

Todas esas disciplinas, algunas sólidamente profesionalizadas, ambicionan descubrir fundamentos neurobiológicos; presuponen que la cultura es un producto del cerebro; emplean principalmente técnicas de neuroimagen y, entre la rigurosa presentación de su metodología y la más libre discusión de sus resultados, suelen deslizarse de las correlaciones que producen a las explicaciones que anhelan. Llegan así, por ejemplo, a la conclusión de que la belleza es «alguna propiedad de los objetos que se correlaciona con actividad en la corteza orbitofrontal medial por medio de los sentidos»; solo los objetos que ocasionan esa actividad entrarán en la categoría de «bello», según describieron en 2011 los investigadores Tomohiro Ishizu y Semir Zeki en *PLOS One*. No hay aquí lugar para comentarios. Baste decir que esa afirmación, absolutamente típica de las «neuro-», resume el malestar que provocan. Así lo sienten, por supuesto, quienes trabajan en las ciencias humanas cuando ven que las «neuro-» apenas tienen en cuenta sus conceptos, métodos y resultados, contradiciendo en los hechos la bidireccionalidad y la alianza interdisciplinar que anuncian en sus intenciones.

En general, las «neurocolaboraciones» se señalan por la desigualdad entre los participantes y por una estricta jerarquía de saberes. Ello solo puede menoscabar las posibilidades que tendrá la neurociencia de ayudar a entender fenómenos humanos, entre ellos los culturales, que se distinguen por su altísimo grado de complejidad.

Enfrentar ese peligro exigirá probablemente un acto de humildad, prestar atención a las ciencias humanas y renunciar a predecir, como hizo Rafael Yuste, neurocientífico de la Universidad de Columbia e ideólogo del proyecto BRAIN, en una entrevista publicada en el diario *El País* en mayo de 2015: «Cuando entendamos el cerebro, la humanidad se entenderá a sí misma por dentro por primera vez. [...] Será un nuevo humanismo».

PARA SABER MÁS

Neuroesthetics: Getting rid of art and beauty. Fernando Vidal en *BioSocieties*, vol. 7, págs. 208-219, 2012.

Ambivalence, equivocation and the politics of experimental knowledge: A transdisciplinary neuroscience encounter. D. Fitzgerald et al. en *Social Studies of Science*, vol. 44, n.º 5, págs. 701-721, 2014.

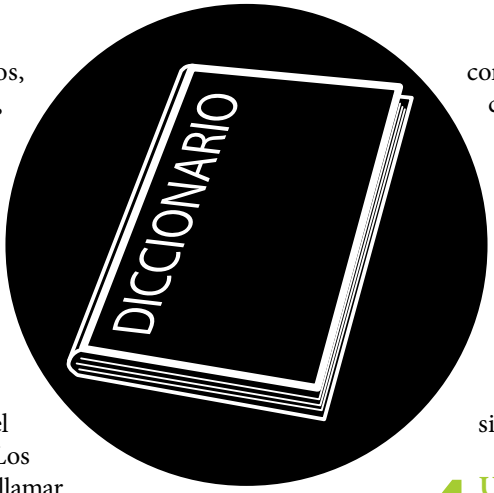
Contextualizing neuro-collaborations: Reflections on a transdisciplinary fMRI lie detection experiment. Melissa M. Littlefield et al. en *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 8, art. 149. 2014.

lleva a que se extraigan conclusiones dudosas. La presión de informar sobre conocimientos espectaculares para aumentar el índice de audiencia o incrementar la venta de ejemplares produce aberraciones.

Con regularidad se dan a conocer investigaciones sobre un medicamento novedoso, se aconseja resolver crucigramas para prevenir la demencia o se advierte del poder de los anuncios subliminales. A menudo, este tipo de constataciones sin una base científica sólida acaban desinflándose, como ocurrió con la noticia del «efecto Mozart», que aseguraba que la música del compositor austríaco aumentaba la inteligencia en los bebés.

En 2012, investigadores dirigidos por Cliodhna O'Connor, del Colegio Universitario de Londres, examinaron los artículos publicados en seis importantes revistas británicas sobre neurociencia. Comprobaron que la cantidad de aportaciones «neurorrelevantes» casi se había duplicado entre los años 2000 y 2010. A tenor de la información analizada, el cerebro cumple tres funciones fundamentales según los medios de comunicación. Primero, sirve de prueba biológica para los fenómenos mentales: pensamientos, sentimientos y motivaciones se reinterpretan con frecuencia como procesos neurofisiológicos irrefutables. Segundo, las características neuronales explican las diferencias entre grupos de personas: mujeres frente a

hombres, enfermos frente a sanos, «listos» frente a «tontos». Tercero, el cerebro se erige como centro del individuo o de la sociedad: todos deberíamos emplearlo de manera eficiente, así como aumentar su rendimiento. El análisis de O'Connor revelaba que la idea de optimizar el cerebro centraba más del 40 por ciento de las informaciones.



La relación entre la ciencia y el público general resulta compleja. Los medios de comunicación necesitan llamar la atención de los lectores y la audiencia, por lo que publican historias y noticias manejables. En principio, eso es positivo. Al contrario de lo que muchos investigadores piensan, los periodistas no son meros transmisores o traductores de los conocimientos científicos; ejercen de abogados de la opinión pública: seleccionan, contextualizan y valoran la investigación. Facilitar y filtrar la información pensando en el público al que va dirigida forma parte de su trabajo. Los medios de comunicación no viven de generar mucho ruido, sino de la confianza en la veracidad y relevancia de lo que publican.

En resumen, la información seria no aporta lo que conviene, sino lo que es cierto.

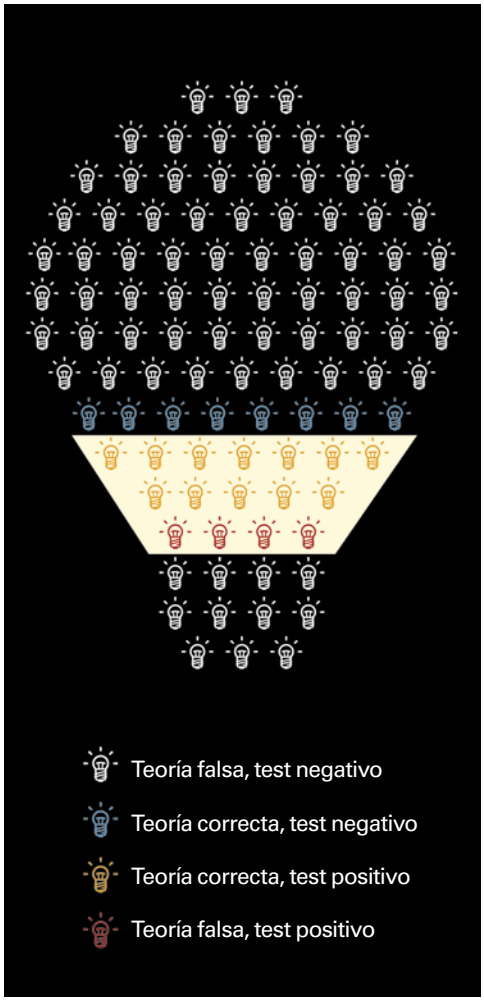
4 Uso de conceptos equivocados

A los neurocientíficos les gusta hablar de células nerviosas y áreas cerebrales como si de personas se tratase. Las neuronas almacenan y elaboran la información; las redes neuronales son responsables de capacidades cognitivas, como el reconocimiento de rostros. Jan Slaby, de la Universidad Libre

El porqué de los estudios erróneos

Los investigadores plantean hipótesis que ponen a prueba a través de los experimentos. Sus teorías resultan más atractivas cuanto más atrevidas son: que el sol salga por la mañana parece trivial. En cambio, es mucho más interesante averiguar si las mujeres elaboran los sentimientos de diferente manera que los hombres o si nuestro comportamiento se ve influido por estímulos subliminales. Cuestiones que, por otra parte, presentan una mayor dificultad de comprobación. Ante este tipo de supuestos, los científicos se encuentran con dos tipos fallos: en ocasiones, las relaciones correctas quedan enmascaradas en el experimento, por lo que los verdaderos efectos no parecen importantes. Estos resultados negativos erróneos se denominan «errores de tipo II». Por el contrario, a veces los científicos consideran correctos supuestos erróneos. Estos falsos positivos corresponden a los «errores de tipo I». El problema estriba en que nadie sabe qué es realmente válido; solo se dispone de hallazgos empíricos.

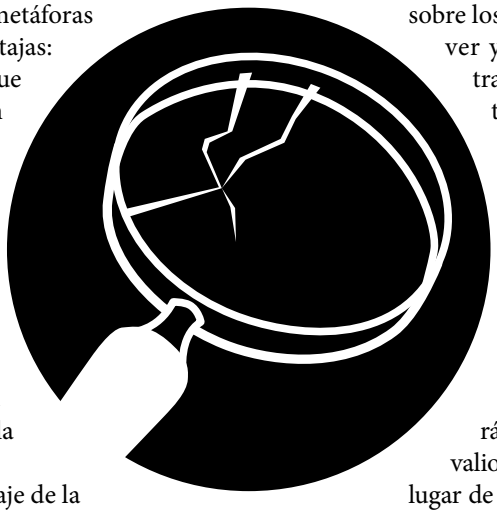
Con ayuda de la teoría de la probabilidad, los investigadores sitúan el error de primera categoría, por lo general, en un 5 por ciento ($p = 0{,}05$). Esto significa que hasta el 5 por ciento de las teorías erróneas parecen correctas. Pongamos por caso que de 100 teorías, 20 son ciertas. Si *p* es igual a 0,05, cuatro de ellas presentarán falsos positivos (el 5 por ciento de 80 teorías, *bombillas rojas*). Imaginemos, además, que la fiabilidad del test es de 0,6 (por lo general, la probabilidad de un efecto real es menor). En este caso, el 40 por ciento de las 20 teorías ciertas (es decir, un total de 8) permanecerían enmascaradas (*azul*). En pocas palabras: un cuarto de los resultados positivos (*negro*) ¡son erróneos! A pesar de que las conclusiones negativas resultan fiables en más del 90 por ciento de los casos, apenas se publican. Si se considera que, por presiones de publicación, se informa de más falsos positivos, la cantidad de resultados científicos correctos podría ser menor.



de Berlín, y otros filósofos subrayan que eso no es solo erróneo; también provoca numerosos malentendidos.

Los analistas lingüísticos remiten a la **falacia mereológica**, es decir, a la tendencia a tomar la parte por el todo. El cerebro no es el que decide; aún menos una región de este. Siempre es la persona.

¿Realmente es tan terrible esa forma simplificada de hablar? Expresarse con metáforas y comparaciones presenta sus ventajas: resulta ilustrador y contribuye a que los conceptos abstractos se retengan mejor en la memoria. No es gratuito que el lenguaje cotidiano se halle sembrado de expresiones metafóricas. La transmisión divulgadora de la neurociencia se apoya en simplificaciones prácticas, como «el área *x* hace *y*». ¿Acaso no decimos que «el sol está bajando», aunque exprese una barbaridad? ¿Ha sufrido por eso la astronomía?



La discusión en torno al lenguaje de la neurociencia no se ha zanjado todavía. Con todo, deberíamos reparar más en su carácter exagerado.

5 La investigación y la publicación enferman

Una neurociencia crítica. ¿No es eso una redundancia? La ciencia es crítica por naturaleza. Esa característica la diferencia de la enseñanza de creencias y pseudociencias. En sus trabajos empíricos, los científicos comprueban supuestos preconcebidos mediante experimentos y observaciones, de manera que perfeccionan cada vez más sus modelos.

En la neurociencia sucede lo mismo. No obstante, los críticos se han explayado en este ámbito a raíz de determinadas costumbres en la investigación neurocientífica que conducen sistemáticamente a segos. Se han reportado más resultados positivos de los existentes. Sobre todo en los estudios mediante neuroimagen, se han determinado efectos estadísticos a partir de un número reducido de muestras que, analizados bajo lupa, carecían de relevancia.

Otro problema es el **sesgo de publicación**: la concentración de hallazgos positivos conlleva el peligro de valoraciones erróneas. Según un metanálisis llevado a cabo por Erick Turner, del Centro Médico de Portland, entre un 20 y un 50 por ciento del efecto de los antidepresivos se sobrevalora en los test clínicos.

El engaño rutinario y la enorme presión para publicar influyen en la cantidad de falsos positivos que se presentan y que van más allá de los estándares de medida existentes. Tan solo hay que fijarse en los múltiples fracasos que se registran al intentar replicar los resultados de investigaciones anteriores para comprobarlo. ¿Qué lección sacamos de ello? ¿Quién tiene razón, los neuroescépticos o los neuroentusiastas? La única respuesta razonable: ambos. La neurociencia es una actividad polifacética: miles y miles de neurocientíficos de todo el mundo indagan sobre el cerebro en diferentes ámbitos y con ayuda de métodos distintos. En muchas cuestiones, no existe una sola opinión ni una sola voz.

Hoy en día, la comunidad científica discute sobre los problemas que quedan por resolver y el modo de resolverlos. No se trata de tirar piedras sobre el propio tejado, sino de usar el autocontrol sano que caracteriza a la investigación científica.

El filósofo y psiquiatra Henrik Walter, de la Clínica Universitaria Charité de Berlín, teme que la comunidad neurocientífica se cierre a los argumentos de los neurocríticos: «Solo si llamamos a las cosas por su nombre cambiará algo», indica. La crítica resulta más valiosa cuanto más constructiva sea. En lugar de desacreditar o evitar la neurociencia, hay que mejorarla.

El obispo americano Milton Wright (1828-1917) profetizó en su día que el ser humano nunca volaría porque esa capacidad estaba reservada para los ángeles. Sus propios hijos, Wilbur y Orville Wright, pioneros en el mundo de la aviación, castigaron las mentiras de su devoto padre.

Resta por ver qué logra la neurociencia. Sea cual sea la explicación científica del cerebro, este seguirá siendo un órgano maravilloso. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 73

PARA SABER MÁS

Seeing is believing: The effect of brain images on judgement of scientific reasoning. D. P. McCabe y A. D. Castel en *Cognition*, vol. 107, págs. 343-352, 2008.

Alles Neuro? Was die Hirnforschung verspricht und nicht halten kann. R. Caspary Herder, Freiburg 2010.

Neuroscience in the public sphere. C. O'Connor et al. en *Neuron*, vol. 76, págs. 220-226, 2012.

Where is the brain in the Human Brain Project? Y. Frégnac y G. Laurent en *Nature*, vol. 513, págs. 27-29, 2014.

EN NUESTRO ARCHIVO

Tras el libre albedrío. Christoph Hermann en *MyC* n.º 53, 2012.

¿Qué significa sentir? Giovanni Frazzetto en *MyC* n.º 64, 2014.

El lenguaje de la neurociencia. Christian Wolf en *MyC* n.º 70, 2015.

CRIMINOLOGÍA Los tribunales están empezando a admitir las imágenes del cerebro como prueba, pero la técnica actual se halla muy lejos de alcanzar fiabilidad suficiente para determinar la culpabilidad o la inocencia

Tomografías y resonancias cerebrales ante los tribunales

SCOTT T. GRAFTON, WALTER P. SINNOTT-ARMSTRONG, SUZANNE I. GAZZANIGA Y MICHAEL S. GAZZANIGA

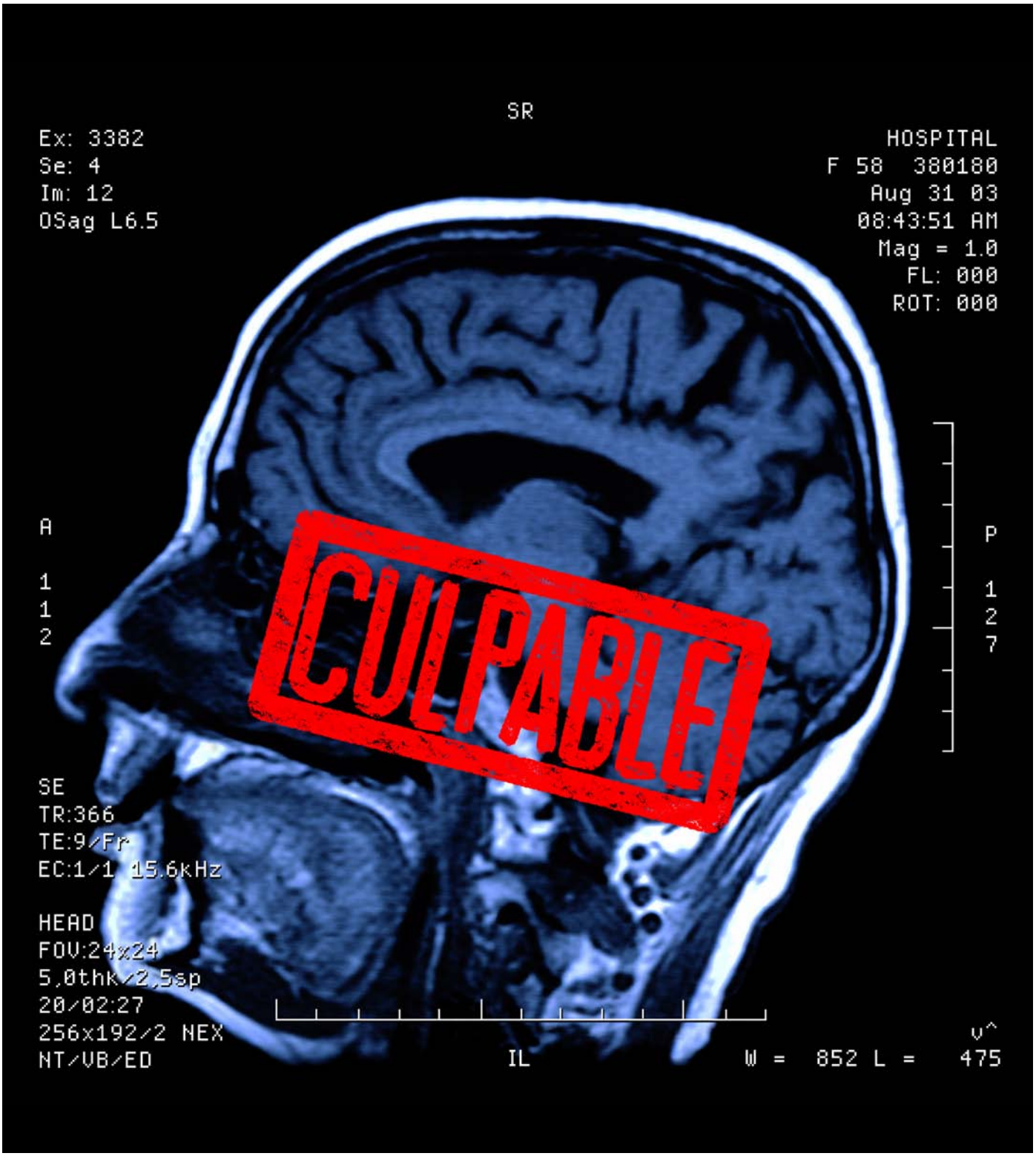
Imagine que es usted un juez que preside el juicio de un individuo, llamémosle Belarmino, acusado de un asesinato espeluznante. Las pruebas materiales son contundentes y las declaraciones de los testigos, condenatorias. No parece haber duda razonable de que Belarmino cometiera el crimen.

De pronto, la defensa pregunta si puede presentar imágenes del cerebro de Belarmino tomadas por resonancia magnética (RM). Los abogados quieren aportar estas imágenes para demostrar que su cliente sufre una anomalía cerebral. Argumentarán que la anomalía en cuestión justifica un veredicto de inocencia (porque Belarmino no tenía intención de matar, ni premeditó el asesinato). O quizá soliciten un veredicto de inocencia por trastorno mental (porque Belarmino no tenía control sobre sus actos). O tal vez pidan una condena por delito menor (porque Belarmino no era completamente responsable, o puede que, simplemente, porque los miembros del jurado deberían sentir lástima de personas con alteraciones cerebrales).

La acusación sostiene que los escáneres no deben admitirse como prueba porque la imagen del cerebro de Belarmino y el testimonio de respetables científicos puede influir en el jurado mucho más de lo justificable. ¿Permitiría usted, si fuera el juez, que se mostraran los escáneres cerebrales? ¿Cómo valoraría una prueba de ese tenor?

No hablamos a humo de pajas. Los tribunales de Estados Unidos ya están permitiendo las tomografías por emisión de positrones (TEP) del metabolismo cerebral y las RM de estructuras o funciones anormales del cerebro. En estos casos, los abogados han utilizado las neuroimágenes para demostrar la existencia de una alteración cerebral que repercutiría en el comportamiento de un acusado y, por lo tanto, disminuiría su culpabilidad o grado de responsabilidad en la comisión del delito. Se han escrito duras páginas editoriales contra estas prácticas. Con todo, amplias capas de la población y personal del sistema judicial creen que las imágenes, sobre todo los nuevos escáneres anatómicos y funcionales que presentan las RM, podrían servir por sí solas para valorar la causa profunda del comportamiento aberrante de un inculpado.

La neurociencia ha entrado en los tribunales de justicia. Por botón de muestra, No Lie MRI, Inc. y Cephos Corporation se crearon con la expectativa de que los tribunales solicitarían, cada vez más, escáneres cerebrales como prueba. Los abogados alegan que estas imágenes pueden descubrir si los testigos mienten, si los miembros del jurado o los jueces se guían por prejuicios y si los inculpados sufren discapacidad mental. En el caso de que tales promesas se ratificaran, la neurociencia reformaría el enjuiciamiento criminal. Después de todo, ya están funcionando en los tribunales otros tipos de técni-



ISTOCK / LUIS CARLOS TORRES

En síntesis: ¿Exento de responsabilidad?

1 En Estados Unidos se permite el uso de las neuroimágenes en los tribunales. Los abogados las utilizan para demostrar que el acusado presenta estructuras o funciones cerebrales anómalas que repercuten en su comportamiento.

2 No obstante, las técnicas de neuroimagen acaban con el componente humano de las acciones, esencial en la ley, objetan los críticos de esta medida. También violan derechos valiosos, como el de la intimidad.

3 De momento, los escáneres cerebrales ofrecen un escaso valor predictivo. Además, falta consenso entre los científicos sobre la validez de estas técnicas. Se necesita más investigación básica y experiencia para su incursión en el terreno judicial.

cas avanzadas, como las pruebas de ADN. Los oponentes objetan que este tipo de técnica acaba con el componente humano, esencial en la ley. Temen, además, que los escáneres cerebrales violen los valiosos derechos de intimidad y de la debida acción judicial.

Aunque los argumentos de ambas partes son convincentes, en el caso de Belarmino se reducen a una pregunta clave: ¿Puede un escáner cerebral revelar ausencia de responsabilidad? Nosotros creemos que no. No se deberían permitir como prueba en los juicios, por lo menos no en un futuro inmediato. Nunca debe decirse «nunca», pero la técnica disponible dista mucho de ser lo suficientemente fiable en el foro.

¿Qué le llevó a Belarmino a hacerlo?

En este momento resulta un error mostrar confianza ciega en las técnicas novedosas de formación de imágenes. Para comprender la razón, consideremos los problemas que nos encontramos para decidir si las pruebas aportan el valor y la claridad necesarios en un juicio.

Parece obvio, de entrada, que si un escáner indica una anomalía cerebral, es porque el cerebro tiene de verdad una anomalía, ¿no es cierto? No, es falso. La deducción pasaba por alto un problema crucial: las pruebas biomédicas, en su mayoría, de la RM al test del antígeno específico de la próstata (PSA), podrían sugerir que existe una afección sin fundamento real. Se trata de los falsos positivos. Cuando hablamos de patologías médicas comunes, como el cáncer de próstata, no supone un problema grave, pues podemos confirmar el diagnóstico con otras pruebas.

Ahora bien, los tipos de alteraciones cerebrales que pueden provocar asesinatos espeluznantes son muy poco comunes y difíciles de confirmar. Cuando una enfermedad es poco común, hasta un índice bajo de falsos positivos supone un número de errores bastante alto; nos hallamos, pues, ante un modo no muy fiable de establecer que la persona escaneada tiene una anomalía que le incita a la violencia. Aun cuando el escáner de Belarmino sugiera esa posibilidad, puede ser muy poco probable que tal alteración realmente exista.

No acaban ahí los problemas. Admitamos, por mor de hipótesis, que nos encontremos convencidos de que Belarmino tiene una anomalía cerebral. Ni siquiera entonces sabemos si fue esa afección lo que provocó que Belarmino tuviera un comportamiento delictivo. Algunas personas con este tipo de alteración podrían no ser violentas en absoluto, mientras que otras pueden volverse violentas en condiciones normales. Con esta variabilidad, aun cuando Belarmino presentara una anomalía del tamaño exacto en el lugar exacto, no podemos saber si su afección tuvo algo que ver con el supuesto comportamiento criminal. Y aun cuando la afección lo tornara de alguna forma violento, no necesariamente le haría cometer ese tipo concreto de agresión: un asesinato premeditado.

Para estar seguros de que una singularidad como la de Belarmino desempeña una función causal en un asesinato, los investigadores habrían tenido que estudiar muchos más asesinatos de los que cualquiera ha estudiado nunca. Lo mejor que un perito podría hacer en la sala judicial es establecer una correlación muy tenue entre daño cerebral y comportamiento delictivo. Pero sin información adicional, ningún científico podría afirmar con fundamento que la anomalía de Belarmino le hubiera convertido en un asesino, ni que le impidiera tomar la decisión de matar el día en cuestión.

La defensa debe limitarse a alegar que el escáner cerebral es una prueba que, combinada con las valoraciones psicológicas o psiquiátricas, dibuja un cuadro más exacto del estado mental de Belarmino en el momento del crimen. Pero ni siquiera entonces sabemos cuál es la

ISTOCK / CHRISTOPHER O DRISCOLL

Aun cuando la mayoría de las personas con determinadas anomalías cerebrales cometieran delitos, no podemos inferir de ello que debamos declararlas exentas de premeditación, de tener la intención de hacer daño.

LOS AUTORES

Scott T. Grafton, *Walter P. Sinnott-Armstrong*, *Suzanne I. Gazzaniga* y *Michael S. Gazzaniga* han colaborado en proyectos relacionados con la responsabilidad moral, la neurociencia cognitiva y la interrelación entre la mente y el derecho. Grafton se halla al frente del Centro de Técnicas de Formación de Imágenes Cerebrales de la Universidad de California en Santa Bárbara. Sinnott-Armstrong es profesor de filosofía y de estudios legales en el Colegio Dartmouth. Suzanne Gazzaniga es abogada. Michael S. Gazzaniga, profesor de psicología, dirige el centro Stage para el estudio de la mente en la Universidad de California en Santa Bárbara.

relación entre el escáner y las otras valoraciones. ¿Qué porcentaje de gente con cierto diagnóstico psiquiátrico daría positivo para esta anomalía? ¿Qué porcentaje de aquellos que dan positivo para esta alteración recibiría ese diagnóstico psiquiátrico? Sin esta información no podemos decir, en absoluto, si el escáner cerebral respalda al diagnóstico. Con este panorama, las conclusiones sobre el comportamiento deben servir como prueba por sí mismas.

¿Es Belarmino responsable?

Imaginemos que se resolvieran las cuestiones planteadas sobre el diagnóstico. Ni siquiera entonces el estado de salud del inculpado constituiría una prueba válida de nada. Demos por seguro que Belarmino sufre determinada anomalía cerebral y que un alto porcentaje de gente con ese tipo de alteración comete delitos violentos, asesinatos inclusive. Ello no obstante, Belarmino podría ser culpable.

¿Por qué? Suponga que la mayoría de las personas con ciertas afecciones cerebrales tienden a buscar emociones fuertes. Conducen coches de carreras, saltan de los aviones, escalan acantilados de hielo, etcétera. Estas actividades son inusuales (tan inusuales quizá como los delitos violentos), pero su correlación con cierta afección cerebral no indica que los individuos no actúen intencionada y deliberadamente, ni que sufran una compulsión o delirio que no les permita controlarse. Son personas que buscan emociones, planean sus actos y se detienen cuando las condiciones son demasiado peligrosas. Son responsables de lo que eligen hacer.

Del mismo modo, aun cuando la mayoría de quienes sufren determinada anomalía cometieran acciones delictivas inusuales, la alteración, por sí misma, no indica que estas personas no perpetren sus delitos intencionada y deliberadamente. Siguen siendo capaces de meditar o planear sus actos cuidadosamente. Con otras palabras, mantienen su capacidad de actuar con premeditación —el *mens rea*, condición necesaria en el delito de asesinato— y, por tanto, no deberían ser exculpados de entrada. Además, si el juicio está basado en una petición de inocencia en razón de la patología y la prueba se presenta en la fase de determinación de la imputabilidad del juicio, estas anomalías no justificarían un veredicto de inocencia, porque los individuos no sufren necesariamente una compulsión o delirio. Como buscadores de emociones, también podrían ser capaces de controlarse y tomar decisiones.

Para demostrar que Belarmino no es responsable, un escáner cerebral tendría que indicar no solo que experimentó un impulso hacia el crimen, sino también que fue incapaz de controlar dicho impulso. Los escáneres cerebrales, sin embargo, muestran solamente lo que es, no lo que podría ser. No pueden demostrar que Belarmino no podría haberse abstenido de cometer el asesinato. Como la responsabilidad depende de estas capacidades, los escáneres cerebrales no pueden demostrar que no se puede responsabilizar a Belarmino de lo que hizo.

GETTY IMAGES

Cuando un nuevo procedimiento científico se admite por primera vez en los juicios, hay un riesgo significativo de que jurado y jueces, legos en la materia, sobreestimen su valor. Los defensores del nuevo método deben demostrar que ha sido aceptado por la comunidad científica. Los neurocientíficos discrepan a propósito de la validez de los escáneres cerebrales.

La verdad sobre los detectores de mentiras

La utilización de escáneres cerebrales para probar la inocencia de un acusado en un juicio es muy arriesgada. Surgen las mismas reservas cuando consideramos su destino como detectores de mentiras para inculpar o exonerar a los acusados, a pesar de que varias empresas y grupos de investigación afirmen que han perfeccionado esas técnicas [*véase* «Nueva generación de detectores de mentiras», por Thomas Metzinger; Mente y Cerebro n.º 18, 2006].

En primer lugar, no existe ninguna técnica de detección con una precisión del 100 por ciento. Los falsos positivos acechan por doquier. Pero más allá de esto se nos presenta la complicación básica de la intención. La gente miente cuando dice algo que sabe que es falso y quiere engañar. Para demostrar que alguien está mintiendo, un escáner cerebral debería detectar el conocimiento y la intención; pero no hay manera de hacerlo directamente. La única forma de «demostrar» una mentira estriba en aprehender algún complemento indirecto de esa mentira. ¿Qué podría ser?

Existe la posibilidad de que el individuo se ponga nervioso cuando miente, y de que los escáneres cerebrales detectaran esa excitación. Pero ello es a todas luces imposible. Incluso los acusados sinceros pueden mostrarse nerviosos en el transcurso del interrogatorio.

Una segunda posibilidad es que, cuando una persona miente, considera que está haciendo algo malo. Quizás el escáner cerebral podría decir cuándo se emite semejante juicio moral. Los investigadores han progresado en la comprensión de las raíces neuronales de los juicios morales, pero ninguno de sus trabajos se acerca a ofrecer la precisión necesaria para tomar por innegable el resultado del escáner. Además, podría producirse una señal de juicio moral perturbador simplemente en acusados que piensan que se les está inculpando sin razón. También podrían pensar que están haciendo algo equivocado al presentarse voluntarios para la detección de mentiras o por no revelar todo lo que saben, algo a lo que por ley no están obligados. El mero hecho de que estén emitiendo un juicio moral no significa que estén mintiendo.

Tercero, cuando una persona miente en un juicio, intenta mostrarse convincente. Necesita asegurarse de que sus mentiras encajan coherentemente con los hechos que han sido presentados en la causa. Esta valoración lleva tiempo y hay que pensarla. Los escáneres cerebrales pueden detectar esos patrones. Mas, aun cuando esto funcione en el laboratorio, es poco probable que resulte con los acusados. Estén o no mintiendo, sean culpables o no, los acusados siempre necesitan asegurarse de que lo que dicen encaja en el patrón más general de información del caso. Un pequeño desliz puede hacerles parecer culpables, incluso si son inocentes.

Un cuarto modo de que la detección neuronal de la mentira pueda funcionar es jugar con la tendencia general a decir la verdad. Por tanto, las personas deben suprimir esa inclinación cuando mienten. Quizás un escáner cerebral podría detectar tal inhibición. Sin embargo, una vez más, aunque esto funcionara en el laboratorio, no puede funcionar en casos reales. Cuando los acusados testifican, inhiben su tendencia natural a declarar todo lo que saben. Se muestran cautos sobre lo que declaran. Muchos de ellos reprimen expresiones de disgusto e indignación ante la acusación. En el contexto de un juicio, reprimir las tendencias naturales no es un indicador fiable de estar mintiendo.

Los defensores de la detección neuronal de la mentira aducirán pruebas de la fiabilidad de sus métodos, con exhibiciones públicas inclusive. Aun así, las vidas de los sujetos sometidos al experimento no estarán corriendo ningún riesgo, al contrario que la suerte de los acusados. A diferencia de estos, los sujetos habrán sido instruidos para mentir, y saben que sus mentiras saldrán a la luz. Como estas situaciones son tan distintas, la prueba de fiabilidad en los experimentos controlados no se puede extender a los juicios reales. Es difícil imaginar que en un futuro cercano exista algún procedimiento científico que resuelva todos estos problemas.

ISTOCK / BRAD WIELAND

Los escáneres por resonancia magnética actuales no pueden revelar si una persona está intentando engañar.

Para exculpar a alguien, el escáner cerebral tendría que demostrar que cometió el delito porque fue incapaz de controlar un impulso. Pero los escáneres cerebrales solo muestran lo que es, no lo que podría ser

Estos criterios tan rigurosos podrían parecer duros y crueles. ¿No deberíamos sentir compasión por personas con trastornos cerebrales y ayudarlas a mejorar? Deberíamos. Pero si permitimos que la defensa utilice los escáneres cerebrales para descartar la culpabilidad, por idéntico motivo deberían también los fiscales utilizar esas imágenes para incriminar al justiciable. Si el escáner cerebral de un acusado revela una anomalía y algunas personas con esa aberración se vuelven violentas, por la misma razón un fiscal puede usar ese mismo escáner para convencer al jurado de que el acusado es el actor del crimen.

Los inocentes que sufren trastornos cerebrales conocidos serán más proclives a dar positivo y ser condenados erróneamente. O podrían ser internados en una institución mental, en contra de su voluntad, si el escáner cerebral se acepta como prueba de que constituyen un peligro para la sociedad. Cualquiera que tenga compasión por estos pacientes debería encontrar inquietantes estos nuevos tipos de pruebas.

¿Sobre quién recae la carga de la prueba?

Incluso sin esta incertidumbre relativa a la técnica, el resultado de un juicio depende de quién es responsable de demostrar qué, lo cual es una cuestión de ley, no de ciencia.

La carga de la prueba puede variar dependiendo del tipo de medidas, la fase del juicio y la instancia judicial. La carga recae en la acusación, que debe probar los elementos esenciales de un delito durante la fase en la que se determina la culpa. Pero el equipo legal del acusado puede intentar presentar un escáner cerebral como prueba para invalidar algún elemento del delito, como la premeditación, o quizá para crear una duda razonable. Las investigaciones han demostrado que, cuando un nuevo procedimiento científico se admite por primera vez como prueba en los juicios, existe un gran riesgo de que miembros del jurado y jueces, legos en la materia, sobreestimen la importancia de esa prueba. Este peligro es especialmente alto cuando el procedimiento implica imágenes espectaculares presentadas por científicos de relumbrón.

Para reducir el riesgo de error, muchas jurisdicciones exigen a los acusados que presentan métodos científicos nuevos, que demuestren que son fiables y que están aceptados por la comunidad científica. Esto es difícil de demostrar en el caso de escáneres cerebrales, por su poco valor predictivo y por la falta de consenso entre los científicos sobre la validez de las técnicas. Si la defensa no puede sustentar la carga de esa prueba, esta no debería ser admitida en la fase en la que se determina la culpa del juicio.

El escáner cerebral, sin embargo, puede ser utilizado como prueba de trastornos mentales durante la fase de imputabilidad de un juicio. Muchas jurisdicciones asignan a la defensa la carga de probar que se ha cometido el acto delictivo porque el sujeto sufría una enfermedad mental o una anomalía cerebral. Será difícil para la defensa sostener esta carga, por las razones mencionadas anteriormente.

Corresponde a la sociedad considerar a quién compete llevar la carga de la prueba, qué pruebas pueden aportarse y qué discapacidades son lo suficientemente graves para descartar un castigo. Es la sociedad, y no los neurocientíficos, quien debe tomar estas decisiones. La información sobre el cerebro de un individuo no puede por sí misma decidir la responsabilidad de la persona. La responsabilidad es una construcción social, determinada por un grupo social y no por los resultados de una prueba médica o científica. Si la sociedad decide utilizar formas de análisis cerebrales como prueba para evaluar la responsabilidad, entonces es necesario tomar estas decisiones con una información precisa y completa sobre los riesgos de los diferentes métodos propuestos.

No podemos predecir el futuro. Algún día quizás aparezcan información, técnicas y equipamiento que harán que los escáneres cerebrales alcancen fiabilidad suficiente para determinar las implicaciones legales de una anomalía cerebral. Los problemas deben resolverse con tiempo. Aún estamos muy lejos de ello. Después de todo, los escáneres cerebrales funcionan desde hace solo 15 años. Los neurocientíficos necesitan mucha más investigación básica, experiencia y reflexión sobre la formación de imágenes antes de que estas invadan nuestros tribunales. Hasta entonces, los escáneres cerebrales tienen muy poco valor predictivo para su introducción en el foro. ★

Artículo publicado en *Mente y Cerebro* n.º 27

© *Scientific American Mind*

PARA SABER MÁS

Law and the brain. Dirigido por Semir Zeki y Oliver Goodenough. Oxford University Press, 2003.

Neuroscience and the law. Dirigido por Brent Garland. Dana Press, 2004.

Neuroimaging studies of aggressive and violent behavior: Current findings and implications for criminology and criminal justice. J. L. Bufkin y V. R. Luttrell en *Trauma, violence and abuse,* vol. 6, n.º 2, págs. 176-191, abril de 2005.

Monografías con nuestros mejores artículos sobre temas clave

ALIMENTACIÓN

Alimentos que favorecen las capacidades cognitivas • Productos «sin», ¿sensibilidad alimentaria o moda? • Estructura cerebral de las personas con obesidad • Los ácidos grasos y la salud

AMOR, PAREJA Y SEXUALIDAD

Ventajas evolutivas de la monogamia • El continuo de la homosexualidad • Los centros del placer sexual en el cerebro • El orgasmo femenino • Disfunción sexual

LA VISIÓN

Mecanismos neuronales de la percepción visual • Factores que determinan la sensibilidad estética • La visión de los colores en los primates • Ciegos con visión

DEPRESIÓN

Trastorno depresivo en el trabajo • Depresión en el hombre y en la mujer • Electrodos cerebrales para la depresión resistente • El éxito de la terapia cognitivo-conductual

EN BUSCA DE LA CONSCIENCIA

Avances en el diagnóstico del estado vegetativo • El claustro como sede de la consciencia • Límites del reduccionismo neurobiológico • Pérdida y recuperación de la consciencia

EL DOLOR

Combatir el dolor crónico • Causas de la migraña • La psique como calmante • ¿Funciona la acupuntura?

www.investigacionyciencia.es/revistas/cuadernos

Sigue el desarrollo de la psicología y las neurociencias

MENTE Y CEREBRO n.º 86
El arte de fluir • Claves para conciliar la vida laboral y familiar • Cómo funciona el cerebro de los matemáticos • La psicoterapia a través del móvil • Traumatismo craneal en neonatos por maltrato

MENTE Y CEREBRO n.º 85
Con ojos de bebé • El sentimiento de apego de los perros • La comprensión del tiempo • Psicólogos en zona de guerra • Entrevista a Álvaro Pascual Leone, pionero en estimulación cerebral

MENTE Y CEREBRO n.º 84
Conspiraciones • Inteligencia artificial • Privación del sueño para la depresión • Los medios digitales en las aulas • Historia del autismo

MENTE Y CEREBRO n.º 83
Altamente sensible • Pensamientos disfuncionales en el trabajo • Efectos del sobrepeso en el cerebro • Abuso de somníferos • Minicerebros de laboratorio

MENTE Y CEREBRO n.º 82
El poder del poder • Las ventajas de la fantasía para aprender • Psicología del deporte y alto rendimiento • Neurocirugía por ultrasonido • Consecuencias neurocognitivas de la inanición

MENTE Y CEREBRO n.º 81
Pensamiento sin rumbo • Facebook, ¿un laboratorio para los psicólogos? • Diferencias entre niños y niñas autistas • Trucos para mejorar la atención en clase • En busca de fármacos contra el alzhéimer

www.investigacionyciencia.es/revistas/mente-y-cerebro

Para más información y efectuar tu pedido: Tlf. 934 143 344 | administracion@investigacionyciencia.es

Accede a la HEMEROTECA DIGITAL

DE TODAS NUESTRAS PUBLICACIONES

Suscríbete a la revista que desees y accede a todos sus artículos

www.investigacionyciencia.es/suscripciones

Encuentra toda la información sobre el desarrollo de la ciencia y la tecnología de los últimos 30 años

Prensa Científica, S.A.